

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. Juli 2007 (19.07.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/079930 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

<i>C07C 211/26</i> (2006.01)	<i>C07C 233/73</i> (2006.01)
<i>C07C 211/29</i> (2006.01)	<i>C07C 251/42</i> (2006.01)
<i>C07C 211/40</i> (2006.01)	<i>C07C 251/44</i> (2006.01)
<i>C07C 233/06</i> (2006.01)	<i>C07C 275/26</i> (2006.01)
<i>C07C 233/13</i> (2006.01)	<i>C07C 303/38</i> (2006.01)
<i>C07C 233/18</i> (2006.01)	<i>C07C 311/20</i> (2006.01)
<i>C07C 233/65</i> (2006.01)	<i>C07C 335/14</i> (2006.01)
<i>C07C 233/66</i> (2006.01)	

Eicherscheid 56, 52152 Simmerath (DE). **KLESS, Achim** [DE/DE]; Wildbacher Mühle 65, 52074 Aachen (DE). **BLOMS-FUNKE, Petra** [DE/DE]; Gerhart-Hauptmann-Strasse 36, 51246 Würselen (DE). **KÖGEL, Babette-Yvonne** [DE/DE]; Am Daens 28, 52379 Langerwehe-Hamich (DE). **GRAUBAUM, Heinz** [DE/DE]; Uferstrasse 12, 15537 Erkner (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/012224

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. Dezember 2006 (19.12.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 061 428.0
22. Dezember 2005 (22.12.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **OBERBÖRSCH, Stefan** [DE/DE]; Weidenweg 10, 52074 Aachen (DE). **MERLA, Beatrix** [DE/DE]; Bodelschwingstrasse 36, 52078 Aachen (DE). **SUNDERMANN, Bernd** [DE/DE]; Alte Vaalser Strasse 40b, 52074 Aachen (DE). **ENGLBERGER, Werner** [DE/DE]; Sonnenweg 1, 52223 Stolberg (DE). **HENNIES, Hagen-Heinrich** [DE/DE];

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED CYCLOHEXYLMETHYL DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE CYCLOHEXYLMETHYL-DERIVATE

(57) Abstract: The present invention relates to substituted cyclohexylmethyl derivatives, to processes for preparing them, to pharmaceuticals comprising these compounds, and to the use of substituted cyclohexylmethyl derivatives for producing pharmaceuticals.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von substituierten Cyclohexylmethyl-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.



WO 2007/079930 A1

**Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen GRA 3321)**

Substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von substituierten Cyclohexylmethyl-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.

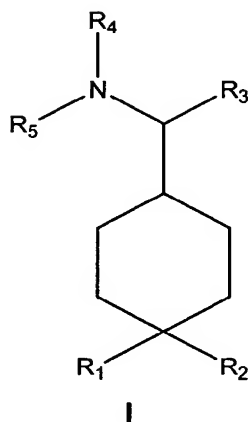
Die Behandlung chronischer und nichtchronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Schmerztherapien. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

Klassische Opioide wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und Toleranzentwicklung limitiert. Außerdem sind sie bei neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumorkrankheiten leiden, weniger wirksam.

In WO 0290317 werden Verbindungen offenbart, bei denen zwei substituierte Amine direkt mit dem Cyclohexanring verknüpft sind, wobei eine Aminomethylgruppe nicht beschrieben wird. Diese Verbindungen eignen sich zur Behandlung von Schmerz.

Eine der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, neue analgetisch wirksame Substanzen zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie - insbesondere auch chronischer und neuropathischer Schmerzen - eignen.

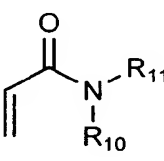
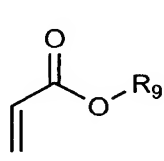
Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate der allgemeinen Formel I,



worin

R^1 C_{1-8} -Alkyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{3-10} -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; einen über eine C_{1-4} -Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $(CH_2)_mCHN-OH$, $(CH_2)_nNR^6R^7$ oder $(CH_2)_nOR^8$ bedeutet, wobei n für 0, 1, 2 oder 3 und m für 0, 1 oder 2 steht; oder über eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die gesättigt oder ungesättigt sein kann, verknüpft $C(O)OR^9$; $CONR^{10}R^{11}$ bedeutet;

R^2 H oder OH bedeutet;

oder R^1 und R^2 gemeinsam für ,  oder =N-OH stehen;

R³ Aryl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder eine über eine C₁₋₃-Alkylgruppe verknüpften Arylrest, der unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein kann, bedeutet;

- 5 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander H; C₁₋₃-Alkyl, unsubstituiert, bedeutet, wobei R⁴ und R⁵ nicht gleichzeitig H bedeuten,

oder die Reste R⁴ und R⁵ zusammen CH₂CH₂OCH₂CH₂, oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten;

- 10 R⁶ H; C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C₃₋₁₀-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder einen über eine C₁₋₄-Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

- 15 R⁷ H; C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C₃₋₁₀-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder einen über eine C₁₋₄-Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach
20 oder mehrfach substituiert, bedeutet; C(O)NR¹⁰R¹¹, C(S)NR¹⁰R¹¹, SO₂R¹² oder C(O)R¹³ bedeutet;

- R⁸ H; C₁₋₈-Alkyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C₃₋₁₀-Cycloalkyl, gesättigt oder
25 ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine C₁₋₄-Alkylgruppe verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

- R⁹ H; C₁₋₈-Alkyl gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert
30 oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander H; C₃₋₁₀-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder einen über eine C₁₋₄-

Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R¹² Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C₁₋₈-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C₃₋₁₀-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder einen über eine C₁₋₃-Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; bedeutet;

R¹³ C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C₃₋₁₀-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder einen über eine C₁₋₄-Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein kann; bedeutet;

in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

Die Verbindungen weisen eine Affinität zum μ -Opioid-Rezeptor auf.

Die Ausdrücke „C₁₋₃-Alkyl“, „C₁₋₄-Alkyl“ und „C₁₋₈-Alkyl“ umfassen im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt- oder geradkettig sowie unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können, mit 1 bis 3 C-Atomen bzw. 1 bis 4 C-Atomen bzw. 1-8 C-Atomen, d.h. C₁₋₃-Alkanyle, C₂₋₃-Alkenyle und C₂₋₃-Alkinyle bzw. C₁₋₄-Alkanyle, C₂₋₄-Alkenyle und C₂₋₄-Alkinyle bzw. C₁₋₈-Alkanyle, C₂₋₈-Alkenyle und C₂₋₈-Alkinyle. Dabei weisen Alkenyle mindestens eine C-C-Doppelbindung und Alkinyle mindestens eine C-C-Dreifachbindung auf. Vorteilhaft ist Alkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, 2-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, Ethylenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), Propinyl (-CH-C \equiv CH, -

$C\equiv C-CH_3$), Butenyl, Butinyl, Pentenyl, Pentinyl, Hexenyl, Hexinyl, Heptenyl, Heptinyl, Octenyl und Octinyl umfasst. Besonders vorteilhaft sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, 2,2-Dimethylpropyl, n-Butyl, sec-Butyl, iso-Butyl, 3-Pentyl, n-Pentyl, n-Hexyl, .

5 Der Ausdruck "Cycloalkyl" oder " C_{3-10} -Cycloalkyl" bedeutet für die Zwecke dieser Erfindung cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Kohlenstoffatomen, wobei die Kohlenwasserstoffe gesättigt oder ungesättigt (aber nicht aromatisch), unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Die Ringe können verbrückt wie z. B. in Adamantan oder in Bicyclo[2.2.1]heptan,
10 oder unverbrückt sein. In Bezug auf Cycloalkyl umfasst der Begriff auch gesättigte oder ungesättigte (aber nicht aromatische) Cycloalkyle, in denen ein oder zwei Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom S, N oder O ersetzt sind. Vorteilhaft ist C_{3-10} -Cycloalkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Cyclopropyl, Adamantyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl,
15 Cycloheptenyl und Cyclooctenyl, aber auch Tetrahydropyranyl, Dioxanyl, Dioxolanyl, Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrazolinonyl und Pyrrolidinyl enthält. Besonders bevorzugt sind Adamantyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Der Ausdruck "Aryl" bedeutet im Sinne dieser Erfindung aromatische
20 Kohlenwasserstoffe, u.a. Phenyle und Naphthyle. Die Aryl-Reste können auch mit weiteren gesättigten, (partiell) ungesättigten oder aromatischen Ringsystemen kondensiert sein, wie beispielsweise im 2,3-Dihydrobenzofuran. Jeder Aryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert vorliegen, wobei die Aryl-Substituenten gleich oder verschieden und in jeder beliebigen und möglichen
25 Position des Aryls sein können. Vorteilhafterweise ist Aryl aus der Gruppe ausgewählt, die Phenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, welche jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können, enthält.

Der Ausdruck „Heteroaryl“ steht für einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen cyclischen
30 aromatischen Rest, der mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome, enthält, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sind und der Heterocyclus unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein kann; im Falle der Substitution am Heterocyclus können die Substituenten gleich oder verschieden sein und in jeder beliebigen und möglichen Position des Heteroaryls sein. Der

Heterocyclus kann auch Teil eines bi- oder polycyclischen Systems sein, wobei ein einziges Heteroatom im Ringsystem das System als Heteroaryl definiert. Bevorzugte Heteroatome sind Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Es ist bevorzugt, daß der Heteroaryl-Rest ausgewählt ist aus der Gruppe, die Pyrrolyl, Indolyl, Furyl (Furanyl), Benzofuranyl, Thienyl (Thiophenyl), Benzothienyl, Benzothiadiazolyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl, Benzodioxolanyl, Benzodioxanyl, Phtalazinyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Indazolyl, Purinyl, Indolizinyl, Chinoliny, Isochinoliny, Chinazoliny, Carbazolyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl oder Oxadiazolyl enthält, wobei die Bindung an die Verbindungen der allgemeinen Struktur I über jedes beliebige und mögliche Ringglied des Heteroaryl-Restes erfolgen kann. Besonders bevorzugt sind Pyridyl, Benzothiadiazolyl, Isoxazolyl, Benzothienyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Furyl, Thienyl und Indolyl.

Der Ausdruck "über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl oder Heteroaryl" oder „über C₁₋₄-Alkyl gebundenes Aryl oder Heteroaryl" bedeuten für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₄-Alkyl und Aryl bzw. Heteroaryl die oben definierten Bedeutungen haben und der Aryl- bzw. Heteroaryl-Rest über eine C₁₋₃-Alkyl-Gruppe oder eine C₁₋₄-Alkyl-Gruppe an die Verbindung der allgemeinen Struktur I gebunden ist. Besonders vorteilhaft im Sinne dieser Erfindung sind Benzyl, 1-Phenylpropyl, Diphenylmethyl, Phenethyl, Methylthienyl, 2-Indolyethyl, 1-Methyl-2-indolyl-ethyl und 4-Phenylbutyl.

Im Zusammenhang mit "Alkyl" oder „Cycloalkyl" versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, =O, O-Benzyl, O-Phenyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, wobei unter mehrfach substituierten Resten solche Reste zu verstehen sind, die entweder an verschiedenen oder an gleichen Atomen mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder -CH₂CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit

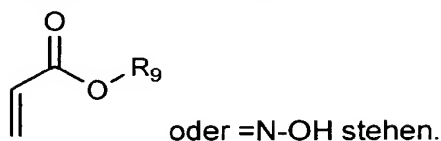
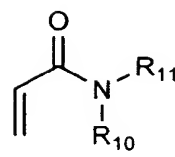
verschiedenen Substituenten erfolgen. Besonders bevorzugt sind Methyl, Phenyl, 4-Chlorphenyl und CO_2CH_3 .

In Bezug auf "Aryl" und „Heteroaryl“ versteht man im Sinne dieser Erfindung unter "ein- oder mehrfach substituiert" die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- oder vierfache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems durch F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , $\text{NH-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, $\text{NH-C}_{1-6}\text{-Alkyl-OH}$, $\text{N(C}_{1-6}\text{Alkyl)}_2$, $\text{N(C}_{1-6}\text{Alkyl-OH)}_2$, NO_2 , SH, Pyridyl, $\text{S-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, S-Phenyl, OH, $\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, $\text{O-C}_{1-6}\text{Alkyl-OH}$, O-Phenyl, Phenyl, Benzyl, $\text{C(=O)C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, CO_2H , $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, CF_3 , $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls auch mit SO_2Phenyl oder $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$; an einem oder ggf. verschiedenen Atomen (wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann). Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten. Für "Aryl" und „Heteroaryl“ sind dabei bevorzugte Substituenten OCH_3 , CN, Cl, Br, CH_3 , 2,3-Dihydrobenzofuran, S- CH_3 , F, NO_2 , n-Propyl, S- C_2H_5 , Ethyl, CF_3 , Pyridyl und *tert.*-Butyl; S-Phenyl, Phenyl und O-Phenyl, wobei die Phenylreste ihrerseits wiederum mit Cl, F, OCH_3 , CN oder CH_3 substituiert sein können. Besonders bevorzugt sind OCH_3 , CN, Cl, Br, S-(4-Chlorphenyl), CH_3 , 2,6-Dichlorphenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran, Phenyl, S- CH_3 , F, NO_2 , n-Propyl, O-(4-Methylphenyl), S- C_2H_5 , O-(4-Chlorphenyl), Ethyl, CF_3 , 4-Chlorphenyl, Pyridyl, $\text{SO}_2\text{-i-Propyl}$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, $\text{SO}_2\text{-(4-Chlorphenyl)}$ und *tert.*-Butyl.

Es ist bevorzugt, dass R^1 $\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; einen über eine $\text{C}_{1-4}\text{-Alkylkette}$ verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert wenn R^2 OH bedeutet.

Es ist außerdem bevorzugt, dass R^1 $(\text{CH}_2)_m\text{CHN-OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^7$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^8$ bedeutet, wobei n für 0, 1, 2 oder 3 und m für 0, 1 oder 2 steht; oder über eine $\text{C}_{1-3}\text{-Alkylgruppe}$, die gesättigt oder ungesättigt sein kann, verknüpft C(O)OR^9 ; $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ bedeutet, wenn R^2 H bedeutet.

Weiterhin ist es bevorzugt, dass R^1 und R^2 gemeinsam für



Bevorzugt im Sinne dieser Erfindung sind substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate,
 5 worin

R^1 C_{1-8} -Alkyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt,
 unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, -CN, NH_2 , NH-
 C_{1-6} -Alkyl, NH- C_{1-6} -Alkyl-OH, C_{1-6} -Alkyl, $N(C_{1-6}$ -Alkyl) $_2$, $N(C_{1-6}$ -Alkyl-OH) $_2$, NO_2 , SH, S-
 10 C_{1-6} -Alkyl, S-Benzyl, O- C_{1-6} -Alkyl, OH, O- C_{1-6} -Alkyl-OH, =O, O-Benzyl, $C(=O)C_{1-6}$ -
 Alkyl, CO_2H , CO_2-C_{1-6} -Alkyl, Phenyl oder Benzyl; Aryl oder Heteroaryl, unsubstituiert
 oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , NH- C_{1-6} -Alkyl, NH-
 C_{1-6} -Alkyl-OH, $N(C_{1-6}$ -Alkyl) $_2$, $N(C_{1-6}$ -Alkyl-OH) $_2$, NO_2 , SH, Pyridyl, S- C_{1-6} -Alkyl, S-
 Phenyl, OH, O- C_{1-6} -Alkyl, O- C_{1-6} -Alkyl-OH, O-Phenyl, Phenyl, Benzyl, $C(=O)C_{1-6}$ -
 15 Alkyl, CO_2H , CO_2-C_{1-6} -Alkyl, CF_3 , C_{1-6} -Alkyl; Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt,
 unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, -CN, NH_2 , NH-
 C_{1-6} -Alkyl, NH- C_{1-6} -Alkyl-OH, C_{1-6} -Alkyl, $N(C_{1-6}$ -Alkyl) $_2$, $N(C_{1-6}$ -Alkyl-OH) $_2$, NO_2 , SH, S-
 C_{1-6} -Alkyl, S-Benzyl, O- C_{1-6} -Alkyl, OH, O- C_{1-6} -Alkyl-OH, =O, O-Benzyl, $C(=O)C_{1-6}$ -
 C_{1-6} -Alkyl, CO_2H , CO_2-C_{1-6} -Alkyl, Phenyl oder Benzyl; einen über eine C_{1-4} -Alkylkette
 20 verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
 mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , NH- C_{1-6} -Alkyl, NH- C_{1-6} -Alkyl-OH, $N(C_{1-6}$ -
 Alkyl) $_2$, $N(C_{1-6}$ -Alkyl-OH) $_2$, NO_2 , SH, Pyridyl, S- C_{1-6} -Alkyl, S-Phenyl, OH, O- C_{1-6} -
 Alkyl, O- C_{1-6} -Alkyl-OH, O-Phenyl, Phenyl, Benzyl, $C(=O)C_{1-6}$ -Alkyl, CO_2H , CO_2-C_{1-6} -
 Alkyl, CF_3 , C_{1-6} -Alkyl;

25 insbesondere

R^1 C_{1-8} -Alkyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt,
 unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit Methyl, =O, Phenyl oder

CO₂CH₃; Phenyl, Naphthyl, Benzyl, Phenethyl, 2-Pyridyl oder 2-Thienyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, CH₃, Cl, *tert.*-Butyl, Methoxy oder CF₃; Cyclohexyl oder Cyclopentyl bedeutet.

- 5 Besonders bevorzugt sind substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate, bei denen R¹ für 2,4-Difluorphenyl, 4-Fluor-3-methylphenyl, Phenyl, 3-Methoxybenzyl, 4-Chlorphenyl, Benzyl, 2-Methylphenyl, 4-*tert.*-Butylphenyl, Cyclopentyl, 4-Fluorphenyl, Phenethyl, 2-Thienyl, 2,4-Dichlorphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3,5-Difluorphenyl, Isopropyl, Butyl, Ethyl, Hexyl, sec-Butyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 10 Pentyl, Propyl, 3-Fluorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 4-Fluorbenzyl, 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl, Cyclohexyl, Isobutyl oder 2,5-Dimethoxyphenyl steht.

Bevorzugt im Sinne dieser Erfindung sind auch substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate, worin

- 15 R³ Phenyl, Thienyl oder Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆Alkyl-OH, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl; einen über eine C₁₋₃-Alkylkette gebundenen Arylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, 20 NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆Alkyl-OH, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl, bedeutet;

- 25 vorzugsweise

- R³ Phenyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl; einen über eine C₁₋₃-Alkylkette gebundenen Phenylrest, jeweils 30 unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl, bedeutet;

insbesondere

R³ Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, OH, OCH₃, CF₃ oder CH₃; Thienyl; oder einen über eine C₁₋₃-Alkylkette gebundenen Phenylrest, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, OH, OCH₃, CF₃ oder CH₃; bedeutet.

5

Ganz besonders bevorzugt sind Cyclohexylmethyl-Derivate, worin R³ Phenyl, unsubstituiert oder einfach substituiert mit Cl oder F; Phenethyl oder Thienyl bedeutet.

10

Bevorzugt sind weiterhin Cyclohexylmethyl-Derivate, worin R⁴ und R⁵ für H oder CH₃ stehen, wobei R⁴ und R⁵ nicht gleichzeitig H bedeuten.

Bevorzugt sind auch substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate, worin R⁴ und R⁵ zusammen (CH₂)₃₋₆ bedeuten.

15

Außerdem bevorzugt sind substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate, worin

20

R⁶ H; C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, =O, O-Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, Pyridyl, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Phenyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, O-Phenyl, Phenyl, Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl; oder einen über eine C₁₋₄-Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, Pyridyl, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Phenyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, O-Phenyl, Phenyl, Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl, wobei die Alkylkette verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, OH,

25

30

O-C₁₋₆-Alkyl-OH, =O, O-Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl sein kann, bedeutet;

vorzugsweise

R⁶ H; C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, -CN, SH, SCH₃, OCH₃, OH, =O, CO₂C₂H₅ oder CO₂CH₃; Aryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, SH, SCH₃, OH, OCH₃, CF₃, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder *tert.*-Butyl; oder einen über eine C₁₋₄-Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, SH, SCH₃, OH, OCH₃, CF₃, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder *tert.*-Butyl, wobei die Alkylkette verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit CO₂C₂H₅ oder CO₂CH₃ sein kann, bedeutet;

insbesondere

R⁶ H; Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, SH, SCH₃, OH, OCH₃, CF₃, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder *tert.*-Butyl; oder einen über eine C₁₋₄-Alkylkette verknüpften Phenyl- oder Indolylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, SH, SCH₃, OH, OCH₃, CF₃, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder *tert.*-Butyl, wobei die Alkylkette verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit CO₂C₂H₅ oder CO₂CH₃ sein kann, bedeutet.

Ganz besonders bevorzugt sind substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate, worin R⁶ 2-Indolyethyl, Phenethyl, 3-Phenylpropyl, Benzyl, Phenyl, 4-Phenylbutyl, 1-(1H-Indol-3-yl)propan-2-yl, 4 2-(3-Indolyl)propionsäuremethylester, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F oder OCH₃, bedeutet.

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate, bei denen R⁶ H bedeutet.

Bevorzugt sind außerdem substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate, worin

$R^7 C(O)R^{13}$ bedeutet.

Weiterhin bevorzugt sind substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate, worin $R^8 H$; einen über eine C_{1-4} -Alkylgruppe verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , $NH-C_{1-6}$ -Alkyl, $NH-C_{1-6}$ -Alkyl-OH, $N(C_{1-6}Alkyl)_2$, $N(C_{1-6}-Alkyl-OH)_2$, NO_2 , SH, Pyridyl, $S-C_{1-6}$ -Alkyl, S-Phenyl, OH, $O-C_{1-6}$ -Alkyl, $O-C_{1-6}Alkyl-OH$, O-Phenyl, Phenyl, Benzyl, $C(=O)C_{1-6}$ -Alkyl, CO_2H , CO_2-C_{1-6} -Alkyl, CF_3 , C_{1-6} -Alkyl, bedeutet;

insbesondere

$R^8 H$; einen über eine C_{1-4} -Alkylgruppe verknüpften Phenylrest, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, CN, NH_2 , NO_2 , SH, SCH_3 , OH, OCH_3 , CF_3 , Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder *tert.*-Butyl, bedeutet.

Besonders bevorzugt sind Cyclohexylmethyl-Derivate, worin R^8 Benzyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F bedeutet.

Ebenfalls bevorzugt sind substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate, worin

$R^9 C_{1-8}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, -CN, SH, SCH_3 , OCH_3 , OH, =O, $CO_2C_2H_5$ oder CO_2CH_3 ; bedeutet;

insbesondere

$R^9 C_{1-8}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, bedeutet.

Besonders bevorzugt sind substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate, worin R^9 Ethyl bedeutet.

Bevorzugt sind außerdem substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate, worin R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander H; C3-10-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, -CN, NH_2 , $NH-$

C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, =O, O-Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, Pyridyl, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Phenyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, O-Phenyl, Phenyl, Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl; oder einen über eine C₁₋₄-Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, Pyridyl, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Phenyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, O-Phenyl, Phenyl, Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl, bedeutet;

insbesondere

R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander H; Phenyl, Naphthyl oder einen über eine C₁₋₄-Alkylkette verknüpften Phenyl- oder Indolylrest, jeweils unsubstituiert oder substituiert mit F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, SH, SCH₃, OH, OCH₃, CF₃, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder *tert.*-Butyl.

Besonders bevorzugt sind substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate, worin R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander H; Naphthyl, Phenyl oder Benzyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit CF₃, F, NO₂ oder Br; oder Cyclohexyl, wobei R¹⁰ und R¹¹ nicht gleichzeitig H bedeuten.

Bevorzugt sind auch substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate, worin R¹² Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, Pyridyl, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Phenyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, O-Phenyl, Phenyl, Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl; C₁₋₈-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, =O, O-Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H,

CO₂-C₁₋₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl; oder einen über eine C₁₋₃-Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, Pyridyl, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Phenyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆Alkyl-OH, O-Phenyl, Phenyl, Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl; C₁₋₈-Alkyl; bedeutet;

insbesondere

R¹² Naphthyl, Phenyl oder Benzyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, SH, SCH₃, OH, OCH₃, CF₃, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder *tert.*-Butyl bedeutet.

Besonders bevorzugt sind substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate, worin R¹² Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit Cl, OCH₃, tert.-Butyl oder NO₂, bedeutet.

Bevorzugt sind auch substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate, worin R¹³ C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, =O, O-Benzyl, O-Phenyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl; C₃₋₁₀-Cycloalkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, =O, O-Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, Pyridyl, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Phenyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, O-Phenyl, Phenyl, Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl, Dihydrobenzofuran, SO₂Phenyl oder SO₂C₁₋₆-Alkyl; oder einen über eine C₁₋₄-Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, Pyridyl, S-C₁₋

₆-Alkyl, S-Phenyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆Alkyl-OH, O-Phenyl, Phenyl, Benzyl,
 C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl, SO₂Phenyl oder SO₂C₁₋₆-
 Alkyl, wobei die Alkylkette verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach
 oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH,
 5 C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, O-C₁₋₆-
 Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, =O, O-Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl,
 Phenyl oder Benzyl sein kann; bedeutet;

vorzugsweise

10 R¹³ C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert
 oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, -CN, NH-C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, N(C<sub>1-
 6</sub>-Alkyl)₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, =O, O-Benzyl, O-Phenyl,
 C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl; C₃₋₁₀-Cycloalkyl,
 15 unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, -CN, NH-C₁₋₆-Alkyl,
 C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, =O,
 O-Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl; Aryl oder
 Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl,
 Br, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆Alkyl)₂, NO₂, SH, Pyridyl, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Phenyl,
 20 OH, (CH₂)₀₋₃O-C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₃-Alkyl-C₃₋₆-Cycloalkyl, O-C₁₋₆Alkyl-OH, O-Phenyl,
 Phenyl, Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl,
 Dihydrobenzofuran, SO₂Phenyl oder SO₂C₁₋₆-Alkyl; oder einen über eine C₁₋₄-
 Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach
 oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆Alkyl)₂, NO₂,
 25 SH, Pyridyl, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Phenyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆Alkyl-OH, O-Phenyl,
 Phenyl, Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl, SO₂Phenyl
 oder SO₂C₁₋₆-Alkyl, wobei die Alkylkette verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert
 oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, -CN, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, O-
 C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, O-Benzyl, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl sein
 30 kann; bedeutet;

insbesondere

R¹³ C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, -CN, C₁₋₆-Alkyl, O-Phenyl, O-Benzyl, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl oder OH; Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Adamantyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, -CN, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, =O, C₁₋₆-Alkyl, CO₂-C₁₋₆-Alkyl; Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Furyl, Oxadiazolyl, Benzothiophenyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Thiazolyl, Benzofuranyl, Isoxazolyl oder Benzothiadiazolyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆Alkyl)₂, NO₂, SH, Pyridyl, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Phenyl, OH, (CH₂)₀₋₃O-C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₃-Alkyl-C₃₋₆-Cycloalkyl, O-C₁₋₆Alkyl-OH, O-Phenyl, Phenyl, Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl, Dihydrobenzofuran, SO₂Phenyl, wobei Phenyl mit Cl substituiert sein kann, oder SO₂C₁₋₆-Alkyl; oder einen über eine C₁₋₄-Alkylkette verknüpften Phenyl- oder Thienylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, CF₃ oder C₁₋₆-Alkyl, wobei die Alkylkette verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach substituiert mit Phenyl sein kann; bedeutet.

Besonders bevorzugt sind substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate, worin R¹³ Methyl, Ethyl, Phenyl, Benzyl, 3-Pentyl, n-Propyl, Benzothieryl, 1-(4-Chlorphenyl)-cyclopentyl, 4-Propylphenyl, 3-Cyanophenyl, 3-Chlorphenyl, 5-Chlor-4-methoxythiophen-3-yl, 3-Fluor-5-trifluormethylphenyl, 4-Fluor-5-trifluormethylphenyl, 2-Thienyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,4,5-Trifluorphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Methylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2,2-Dimethylpropyl, 2-*tert*-Butyl-5-methyl-pyrazol-3-yl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 2-Fluor-5-trifluormethylphenyl, 4-Chlorbenzyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Methylsulfanyl-3-pyridyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 2-Ethylsulfanyl-3-pyridyl, 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-yl, 1-Phenoxyethyl, *tert*-Butylphenyl, 2-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-3-pyridyl, 2-p-Tolyloxy-3-pyridyl, 3-Chlor-4-(sulfonyl-2-propyl)-thiophen-2-yl, 5-Methylisoxazol-3-yl, 5-Brom-3-pyridyl, Naphthyl, 2-Methyl-5-(4-chlor-phenyl)-furan-3-yl, 4-(4-Chlor-phenylsulfonyl)-3-methyl-thiophen-2-yl, 1-Phenylpropyl, Adamantyl, 2-Phenyl-thiazol-4-yl, 4-Methyl-2-phenyl-thiazol-5-yl, 2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-thiazol-4-yl, 3-Methylphenyl, 3-Chlor-4-methylsulfonyl-thiophen-2-yl, Benzyloxymethyl, Methylthienyl, 4-Brom-2-ethyl-5-methyl-pyrazol-3-yl, 2,5-Dimethylfuryl, 5-Pyridin-2-yl-thiophen, 3-Chlor-4-fluorphenyl, Cyclohexyl, 3-Nitrophenyl, 2,5-Difluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-

Trifluormethyl-5-fluor-phenyl, 4-Chlorphenoxy-methyl, 2-Bromphenyl, Cyclopentyl, Benzothiadiazolyl, Diphenylmethyl, 2-Methylphenyl, 3-Methoxybenzyl, 2,4,6-Trichlorphenyl, 2-Butyl, 2-Chlorphenyl, 3,5-Dinitrophenyl, 4-Cyanophenyl, 2,4-Dichlor-5-fluorphenyl, 2-Chlor-3-pyridyl, 4-Nitrophenyl, 2,3,4,5,6-Pentafluorphenyl oder 3-(2,6-Dichlor-phenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl, 5-Chlor-4-methylthiophen-3-yl, 4-Fluorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Methylphenyl, 3-Bromphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 4-Cyanophenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlor-5-fluorphenyl, 2-Chlorpyridin-3-yl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 2,3,6-Trifluorphenyl, 2-(4-Chlorphenoxy)-3-pyridyl, 3,4-Difluorphenyl, 2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-4-methyl-thiazol-5-yl, 3-Methyl-oxadiazolyl, 3-Phenyl-oxadiazolyl, 3-Cyclopropylmethyl-oxadiazolyl, 3-Methoxymethyl-oxadiazolyl oder 2,4-Dimethoxyphenyl bedeutet.

Weiterhin ist es bevorzugt, dass die Reste R⁸ und R⁹ nicht H bedeutet.

Es ist darüber hinaus bevorzugt, dass die Reste R¹⁰ und R¹¹ bzw R⁶ und R⁷ jeweils nicht gleichzeitig H bedeuten.

Außerdem ist es bevorzugt, dass R⁴ und R⁵ nicht H bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind substituierte Cyclohexylmethylderivate (Untergruppe Oxime, primäre Amine, Alkohole, und Ester) aus der Gruppe

- (16) 4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexanon-oxim
- (17) 4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (18) 4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanon-oxim
- (19) 4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexylamin
- (20) 4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanon-oxim
- (21) 4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexylamin
- (22) 4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanonoxim
- (23) 4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
- (24) 4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexanonoxim
- (25) 4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylamin
- (26) 4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexanon oxim
- (27) 4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylamin

- (29) 4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexan-carbaldehyd-oxim
(30) [(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-phenyl-methyl]-dimethylamin
(32) 4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanecarbaldehydoxim
(33) [(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-(4-fluorphenyl)-methyl]-dimethylamin
5 (35) 4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanecarbaldehydoxim
(36) [(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-(3-fluorphenyl)-methyl]-dimethylamin
(38) 4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanecarbaldehydoxim
(39) [(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-(4-chlorphenyl)-methyl]-dimethylamin
(41) 4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexanecarbaldehydoxim
10 (42) [(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-thiophen-2-yl-methyl]-dimethylamin
(44) 4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexanecarbaldehydoxim
(45) [1-(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-3-phenyl-propyl]-dimethylamin
(47) [4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetaldehyd-oxim
(48) 2-[4-Dimethylamino-phenyl-methyl]-cyclohexyl]-ethylamin
15 (50) {4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehydoxim
(51) 2-{4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethylamin
(53) {4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehydoxim
(54) 2-{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethylamin
(56) {4-[Dimethylamino-(4-chlorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehydoxim
20 (66) 2-{4-[Dimethylamino-(4-chlorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethylamin
(68) 2-(4-((dimethylamino)(thiophen-2-yl)methyl)cyclohexyl)acetaldehydoxim
(69) 2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethylamin
(71) [4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-acetaldehydoxim
(72) {1-[4-(2-Amino-ethyl)-cyclohexyl]-3-phenyl-propyl}-dimethylamin
25 (111) 4-[Dimethylamino-phenyl-methyl]-cyclohexanol
(112) 4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanol
(113) 4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanol
(114) 4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanol
(115) 4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexanol
30 (116) 4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexanol
(117) [4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-methanol
(118) {4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-methanol
(119) {4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-methanol
(120) {4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-methanol
35 (121) [4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-methanol
(122) [4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-methanol
(123) [4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyliden]-essigsäure-ethylester

- (124) 4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl}-essigsäure-ethylester
 (125) 2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethanol
 (126) {4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyliden}-essigsäure-ethylester
 (127) {4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-essigsäure-ethylester
 5 (128) 2-[4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl]-ethanol
 (129) {4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyliden}-essigsäure-ethylester
 (130) {4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-essigsäure-ethylester
 (131) 2-[4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl]-ethanol
 (132) 3-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acrylsäure-ethylester
 10 (133) 3-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-propionsäureethylester
 (134) 3-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-propan-1-ol
 (135) 3-[4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl]-acrylsäureethylester
 (136) 3-[4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl]-propionsäureethyl-ester
 (137) 3-[4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl]-propan-1-ol
 15 (138) 3-[4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl]-acrylsäure-ethylester
 (139) 3-[4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl]-propionsäureethyl-ester
 (140) 3-[4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl]-propan-1-ol
 (141) 3-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-acrylsäureethylester
 (142) 3-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-propionsäureethylester
 20 (143) 3-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-propan-1-ol

Weiterhin ganz besonders bevorzugt sind substituierte Cyclohexylmethyl-derivate
 (Untergruppe Amide, sekundäre und tertiäre Amine, Harnstoffe, Grignardprodukte und Ether)
 aus der Gruppe

- 25 (73) 1-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-3-(naphthalen-1-yl)harnstoff
 (74) 1-(2,4-Difluorphenyl)-3-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)harnstoff
 Hydrochlorid
 (75) 1-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-3-(3-
 30 (trifluormethyl)phenyl)harnstoff Hydrochlorid
 (76) 1-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-3-(2-nitrophenyl)harnstoff
 Hydrochlorid
 (77) 1-(3-Bromphenyl)-3-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)harnstoff
 Hydrochlorid
 35 (78) 1-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-3-phenylharnstoff Hydrochlorid
 (79) 1-Benzyl-3-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)harnstoff
 (80) 1-Cyclohexyl-3-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)harnstoff

- (81) 1-(4-Bromphenyl)-3-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)harnstoff
- (82) 1-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-3-(4-methoxyphenyl)harnstoff
- (83) N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexanamin
hydrochlorid
- 5 (84) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-N-phenethylcyclohexanamin Hydrochlorid
- (85) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-N-(3-phenylpropyl)cyclohexanamin
Dihydrochlorid
- (86) N-Benzyl-4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexanamin Hydrochlorid
- (87) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-N-(4-phenylbutyl)cyclohexanamin
10 Hydrochlorid
- (88) N-(1-(1H-Indol-3-yl)propan-2-yl)-4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)-
cyclohexanamin Hydrochlorid
- (89) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-4-methoxybenzenamin
Hydrochlorid
- 15 (90) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-N-(4-methoxybenzyl)cyclohexanamin
Dihydrochlorid
- (91) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-N-(4-fluorbenzyl)cyclohexanamin
Hydrochlorid
- (92) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzenamin Hydrochlorid
- 20 (93) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-2-ethylbutanamid
Hydrochlorid
- (94) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzamid Hydrochlorid
- (95) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(3-phenylpropyl)acetamid
Hydrochlorid
- 25 (96) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-phenylacetamid
Hydrochlorid
- (97) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(4-phenylbutyl)propionamid
Hydrochlorid
- (98) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(4-phenylbutyl)acetamid
30 Hydrochlorid
- (99) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(4-methoxyphenyl)acetamid
Hydrochlorid
- (100) N-Benzyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)acetamid
Hydrochlorid
- 35 (101) N-Benzyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-2-ethylbutanamid
Hydrochlorid

- (102) N-Benzyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)butyramid
Hydrochlorid
- (103) N-Benzyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-4-fluorbenzamid
Hydrochlorid
- 5 (104) N-Benzyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzamid
Hydrochlorid
- (105) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-2-ethyl-N-phenylbutanamid
Hydrochlorid
- (106) 4-Chlor-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzolsulfonamid
10 Hydrochlorid
- (107) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-4-methoxybenzolsulfonamid
Hydrochlorid
- (108) 4-tert-Butyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzolsulfonamid
Hydrochlorid
- 15 (109) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-2-nitrobenzolsulfonamid
Hydrochlorid
- (110) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzolsulfonamid Hydrochlorid
- (144) 4-(benzyloxy)cyclohexyl)-N,N-dimethyl(phenyl)methanamin Hydrochlorid
- (145) 4-(4-Fluorbenzyloxy)cyclohexyl)-N,N-dimethyl(phenyl)methanamin Hydrochlorid
- 20 (146) trans-N,N-dimethyl(4-phenethylcyclohexyl)(phenyl)methanamin Hydrochlorid
- (147) 1-Benzyl-4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexanol Hydrochlorid
- (148) 4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol Hydrochlorid
- (149) 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexanol
- (150) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-1-(4-fluor-3-methylphenyl)cyclohexanol
- 25 (151) 4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-1-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-cyclohexanol
- (152) 1-Benzyl-4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexanol
- (153) 4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-1-phenethyl-cyclohexanol
- (154) 4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-1-pentyl-cyclohexanol
- (155) 1-(3,5-Dichlor-phenyl)-4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexanol
- 30 (156) 4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-1-(3-methoxy-benzyl)-cyclohexanol
- (157) 1-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-
cyclohexanol
- (158) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-phenyl-cyclohexanol
- (159) 1-Benzyl-4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanol
- 35 (160) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-
cyclohexanol
- (161) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-o-tolyl-cyclohexanol

- (162) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(4-fluor-phenyl)-cyclohexanol
- (163) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-phenethyl-cyclohexanol
- (164) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanol
- (165) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-p-tolyl-cyclohexanol
- 5 (166) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(3,5-difluor-phenyl)-cyclohexanol
- (167) 1-Butyl-4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanol
- (168) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-hexyl-cyclohexanol
- (169) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-pentyl-cyclohexanol (polareres Diastereomer)
- 10 (170) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-pentyl-cyclohexanol (unpolareres Diastereomer)
- (171) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(3-fluor-phenyl)-cyclohexanol
- (172) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(4-fluor-benzyl)-cyclohexanol
- (173) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(3-methoxy-benzyl)-cyclohexanol
- 15 (174) Methyl 2-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propanoat (polareres Diastereomer)
- (175) Methyl 2-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propanoat (unpolareres Diastereomer)
- (176) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(4-methoxybenzyl)acetamid
- 20 (177) N-(1-(1H-indol-3-yl)propan-2-yl)-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)acetamid (polareres Diastereomer)
- 178) N-(1-(1H-indol-3-yl)propan-2-yl)-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)acetamid (unpolareres Diastereomer)
- 25 (179) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(4-fluorbenzyl)acetamid
- (180) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-phenylbutyramid
- (181) N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)-cyclohexyl)butyramid
- (182) N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)acetamid
- 30 (183) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (184) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentancarbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 35 (185) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-4-propyl-benzamid
- (186) 3-Cyano-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (187) 3-Chlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid

- (188) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (189) 3,4-Dichlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (190) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-3-fluor-5-trifluormethyl-benzamid
- (191) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-[4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-amid
- (192) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-4-fluor-3-trifluormethyl-benzamid
- (193) Thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (194) 3,5-Dichlor-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (195) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (196) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2,4,5-trifluor-benzamid
- (197) 3-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (198) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-4-methyl-benzamid
- (199) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-3-methoxy-benzamid
- (200) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-3,3-dimethyl-butyramid
- (201) 2-tert-Butyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (202) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-2,4-dimethoxy-benzamid
- (203) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-3-trifluormethyl-benzamid
- (204) N-[4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-3,5-difluor-benzamid
- (205) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-fluor-5-trifluormethyl-benzamid
- (206) 2-(4-Chlor-phenyl)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid
- (207) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-2-methoxy-benzamid
- (208) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-2-methylsulfanyl-nicotinamid
- (209) 3,4-Dichlor-N-[4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-benzamid
- (210) N-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-4-fluor-3-trifluormethyl-benzamid (polareres Diastereomer)
- (211) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-[4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-amid
- (212) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-3,4,5-trimethoxy-benzamid

- (213) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-2-ethylsulfanyl-nicotinamid
- (214) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 5 (215) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-phenoxy-propionamid unpolareres Diastereomer)
- (216) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2,4-dimethoxy-benzamid
- (217) 4-tert-Butyl-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (218) 2-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-nicotinamid
- 10 (219) 2-(4-Chlor-phenyl)-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid
- (220) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-2-p-tolyloxy-nicotinamid
- (221) 3-Chlor-4-(propan-2-sulfonyl)-thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 15 (222) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-phenoxy-propionamid (polareres Diastereomer)
- (223) 2-tert-Butyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 20 (224) 5-Methyl-isoxazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (225) 5-Brom-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-nicotinamid
- (226) Naphthyl-1-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (227) N-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-4-fluor-3-trifluormethyl-benzamid (unpolareres Diastereomer)
- 25 (228) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-3,3-dimethyl-butylamid (polareres Diastereomer)
- (229) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 30 (230) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid
- (231) Benzo[b]thiophen-2-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- (232) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 35 (233) 4-(4-Chlor-benzenesulfonyl)-3-methyl-thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid

- (234) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-phenyl-butyramid
(unpolareres Diastereomer)
- (235) 5-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-nicotinamid
- (236) Adamantan-1-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 5 (237) 2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (238) 4-Methyl-2-phenyl-thiazol-5-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (239) 2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-thiazol-4-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 10 (240) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-phenyl-acetamid
- (241) 3-Chlor-N-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (242) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-4-methyl-benzamid
- (243) 3,5-Dichlor-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid
- 15 (244) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2,3,6-trifluor-benzamid
- (245) Thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
(unpolareres Diastereomer)
- (246) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-3,3-dimethyl-butyramid
(unpolareres Diastereomer)
- 20 (247) 2-tert-Butyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (248) N-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-3-methyl-benzamid
- (249) Thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
(polareres Diastereomer)
- 25 (250) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-phenyl-butyramid (polareres Diastereomer)
- (251) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-butyramid
- (252) 3-Chlor-4-methanesulfonyl-thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 30 (253) 4-(4-Chlor-benzenesulfonyl)-3-methyl-thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (254) 2-Benzoyloxy-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid
- (255) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-thiophen-2-yl-acetamid
- 35 (256) 4-Methyl-2-phenyl-thiazol-5-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid

- (257) 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-nicotinamid
- (258) N-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-4-fluor-benzamid
- (259) 5-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-nicotinamid
- 5 (260) 4-Brom-2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (261) 3-Cyano-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (262) N-[4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-4-fluor-benzamid
- (263) 3-Brom-N-[4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-benzamid
- 10 (264) 2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- (265) 2,5-Dimethyl-furan-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- (266) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- 15 (267) 5-Pyridin-2-yl-thiophen-2-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- (268) 4-Brom-2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 20 (269) 3-Chlor-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-fluor-benzamid
- (270) 3,4-Dichlor-N-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid
- (271) N-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2,4,5-trifluor-benzamid
- (272) Cyclohexancarbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 25 (273) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-phenyl-butyramid
- (274) 2-(4-Chlor-phenyl)-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid
- (275) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-3-nitro-benzamid
- (276) N-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-2,5-difluor-benzamid
- 30 (277) 3-Brom-N-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (278) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2,6-difluor-benzamid
- (279) 2,5-Dimethyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (280) 3-Chlor-N-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-fluor-benzamid
- 35 (281) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-5-fluor-2-trifluormethyl-benzamid

- (282) 5-Methyl-isoxazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (283) 2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-4-methyl-thiazol-5-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 5 (284) 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid
- (285) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-furan-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- (286) 2-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (287) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2,6-dimethoxy-benzamid
- 10 (288) Cyclopentancarbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (289) 2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-thiazol-4-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (290) Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- 15 (291) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-thiophen-2-yl-acetamid
- (292) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (293) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- 20 (294) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3,4-difluor-benzamid (unpolareres Diastereomer)
- (295) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-3,3-dimethyl-butylamid
- 25 (296) 2-Brom-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
- (297) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2,2-diphenyl-acetamid
- (298) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3,3-dimethyl-butylamid
- (299) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-methylsulfanyl-
- 30 nicotinamid
- (300) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2,6-dimethoxy-benzamid
- (301) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3,3-dimethyl-butylamid
- 35 (302) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid

- (303) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- (304) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-phenoxy-propionamid
- 5 (305) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-methoxy-benzamid
- (306) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-phenyl-acetamid
- (307) 3-Brom-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
- (308) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3-fluor-5-trifluormethyl-benzamid
- 10 (309) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-3,3-dimethyl-butynamid
- (310) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-ethylsulfanyl-nicotinamid
- 15 (311) 2-(4-Chlor-phenyl)-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-acetamid
- (312) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2,2-diphenyl-acetamid
- (313) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2,6-difluor-benzamid
- 20 (314) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- (315) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methylsulfanyl-nicotinamid
- 25 (316) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-thiophen-2-yl-acetamid
- (317) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-methyl-benzamid (unpolareres Diastereomer)
- (318) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentan-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- 30 (319) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenyl-acetamid (polareres Diastereomer)
- (320) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-(3-methoxy-phenyl)-acetamid
- 35 (321) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-phenyl-butynamid
- (322) N-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-3,3-dimethyl-butynamid

- (323) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-phenoxy-propionamid
(324) 2-(4-Chlor-phenyl)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-acetamid
(325) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-methyl-benzamid
5 (polareres Diastereomer)
(326) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3-trifluormethyl-benzamid (unpolareres Diastereomer)
(327) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentan-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
10 (328) Thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
(329) 3,5-Dichlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
(330) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
15 (331) 3-Chlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
(332) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenoxy-propionamid (polareres Diastereomer)
(333) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3-trifluormethyl-benzamid (polareres Diastereomer)
20 (334) Thiophen-2-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid (polareres Diastereomer)
(335) 2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
(336) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid (unpolareres Diastereomer)
25 (337) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-p-tolyloxy-nicotinamid
(338) 2,4,6-Trichlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
(339) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentan-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
30 (340) Thiophen-2-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid (unpolareres Diastereomer)
(341) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenoxy-propionamid (unpolareres Diastereomer)
35 (342) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methyl-butyramid (polareres Diastereomer)

- (343) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-thiophen-2-yl-acetamid
- (344) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- 5 (345) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (346) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenoxy-propionamid
- (347) 3-Cyano-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
- 10 (348) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenyl-acetamid (unpolareres Diastereomer)
- (349) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-(3-methoxy-phenyl)-acetamid
- 15 (350) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-fluor-3-t-rifluormethyl-benzamid
- (351) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-ethylsulfanyl-nicotinamid
- (352) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-p-tolyloxy-nicotinamid (polareres Diastereomer)
- 20 (353) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- (354) 2-Chlor-N-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-benzamid
- 25 (355) 2-Chlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-nicotinamid
- (356) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-4-propyl-benzamid
- (357) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3,4-difluor-benzamid (polareres Diastereomer)
- 30 (358) 3-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
- (359) N-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-thiophen-2-yl-acetamid
- (360) 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-nicotinamid (unpolareres Diastereomer)
- 35 (361) 2,4-Dichlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
- (362) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3-methyl-benzamid

- (363) 2-Brom-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-benzamid
- (364) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-3-trifluormethyl-benzamid
- 5 (365) 2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- (366) 2-tert-Butyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (367) 3-Chlor-4-(propan-2-sulfonyl)-thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- 10 (368) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methoxy-benzamid
- (369) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-3-trifluormethyl-benzamid
- 15 (370) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentan-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- (371) 3,5-Dichlor-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-benzamid
- (372) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid (polarere Diastereomer)
- 20 (373) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure {4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- (374) 2-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-nicotinamid
- 25 (375) 4-Brom-2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (376) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- (378) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methyl-butynamid (unpolareres Diastereomer)
- 30 (379) 5-Methyl-isoxazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (380) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- 35 (381) N-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methylsulfanyl-nicotinamid

- (382) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-p-tolyloxy-nicotinamid
- (383) 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-nicotinamid (polareres Diastereomer)
- 5 (384) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methyl-benzamid
- (385) 5-Methyl-isoxazol-3-carbonsäure-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- (386) 5-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-nicotinamid
- 10 (387) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-methyl-butyramid
- (388) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-ethylsulfanyl-nicotinamid
- (389) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-p-tolyloxy-nicotinamid (unpolareres Diastereomer)
- 15 (390) 4-Brom-2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (391) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenoxy-propionamid
- (392) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3,5-dinitro-benzamid
- 20 (393) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-3-methoxy-benzamid
- (394) 2-Brom-N-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-benzamid
- (395) 2-Brom-N-(2-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid
- 25 (396) 2-Brom-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid
- (397) 3-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid (polareres Diastereomer)
- 30 (398) 3-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid (unpolareres Diastereomer)
- (399) 3-Chlor-N-(2-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid
- (400) 3-Chlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid (unpolareres Diastereomer)
- 35 (401) 3-Chlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid (polareres Diastereomer)

- (402) 2-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
(403) 2-Chlor-N-(2-[4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl]-ethyl)-benzamid
(404) 2-Chlor-N-(2-[4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-ethyl)-benzamid
(405) 4-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
(406) 4-Chlor-N-(2-[4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-ethyl)-benzamid
(407) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-4-fluor-benzamid
(408) N-(2-[4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl]-ethyl)-4-fluor-benzamid
(409) N-(2-[4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-ethyl)-4-fluor-benzamid
(410) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-fluor-benzamid
(411) N-(2-[4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-ethyl)-2-fluor-benzamid
(412) N-(2-[4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-ethyl)-3-methyl-benzamid
(413) 2,6-Dichlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
(414) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-methoxy-benzamid
(415) N-(2-[4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-ethyl)-2-methoxy-benzamid
(416) 3,4-Dichlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
(417) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-methyl-benzamid (polareres Diastereomer)
(418) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-methyl-benzamid (unpolareres Diastereomer)
(419) N-(2-[4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl]-ethyl)-2-methyl-benzamid
(420) N-(2-[4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-ethyl)-2-methyl-benzamid
(421) 4-Cyano-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
(422) 3-Chlor-N-(2-[4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-ethyl)-benzamid (polareres Diastereomer)
(423) 3-Chlor-N-(2-[4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-ethyl)-benzamid (unpolareres Diastereomer)

- (424) 3-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
- (425) 2-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
- 5 (426) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-4-fluor-benzamid
- (427) N-(2-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-fluor-benzamid
- (428) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-fluor-benzamid
- 10 (429) N-(2-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3-methyl-benzamid
- (430) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-3-methyl-benzamid
- 15 (431) 2,6-Dichlor-N-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
- (432) N-(2-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-methoxy-benzamid
- (433) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-3,5-difluor-benzamid
- 20 (434) N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3,5-difluor-benzamid
- (435) N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3,5-difluor-benzamid
- (436) N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2,4-difluor-benzamid
- 25 (437) 2,4-Dichlor-N-(2-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-5-fluor-benzamid
- (438) 2,4-Dichlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-5-fluor-benzamid (polareres Diastereomer)
- 30 (439) 2,4-Dichlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-5-fluor-benzamid (unpolareres Diastereomer)
- (440) 2,4-Dichlor-N-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-5-fluor-benzamid
- (441) 2-Chlor-N-(2-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-nicotinamid
- 35 (442) Naphthalen-2-carbonsäure(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-amid

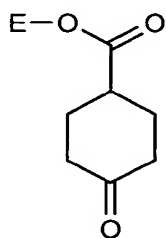
- (443) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-4-propyl-benzamid
- (444) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-3,4-difluor-benzamid
- (445) N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3,4-difluor-benzamid
- 5 (446) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-3,4-difluor-benzamid
- (447) N-(2-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3-methoxy-benzamid
- 10 (448) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2,2-diphenyl-acetamid
- (449) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentan-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (450) 2-Benzoyloxy-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-acetamid
- (451) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-phenyl-acetamid
- 15 (452) Thiophen-2-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (453) N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-(3-methoxy-phenyl)-acetamid
- (454) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-(3-methoxy-phenyl)-acetamid
- 20 (455) N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-phenyl-butyramid
- (456) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-phenyl-butyramid
- 25 (457) Benzo[b]thiophen-2-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (458) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-4-nitro-benzamid
- (459) 3-Brom-N-(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid
- 30 (460) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2,3,4,5,6-pentafluor-benzamid
- (461) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2,6-difluor-benzamid
- (462) N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2,6-difluor-benzamid
- 35 (463) 2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid

- (464) 2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-amid
- (465) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- 5 (466) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-methylsulfanyl-nicotinamid
- (467) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (468) 2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-thiazol-4-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- 10 (469) 3-(2,6-Dichlor-phenyl)-5-methyl-isoxazol-4-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (470) 2-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-nicotinamid (polareres Diastereomer)
- 15 (471) 2-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-nicotinamid (unpolareres Diastereomer)
- (472) Benzo[1,2,3]thiadiazol-5-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (473) 5-Brom-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-nicotinamid
- 20 (474) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (475) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-amid
- (476) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{2-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- 25 (477) 3-Cyano-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
- (478) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2,4-dimethoxy-benzamid
- (479) 2-Chlor-N-((4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)benzamid
- 30 (480) N-((4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-4-fluorbenzamid
- (481) N-(2-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)ethyl)-4-fluorbenzamid
- (482) N-((4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-2-fluorbenzamid
- (483) N-((4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-3-methylbenzamid
- (484) N-((4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-2-methoxybenzamid
- 35 (485) N-(2-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)ethyl)-3,5-dimethoxybenzamid

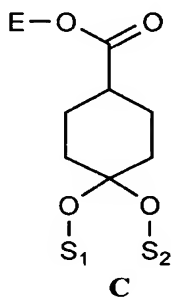
- (486) N-((4-((Dimethylamino)(3-fluorphenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-2,6-dimethoxybenzamid
(487) N-((4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-2,4-difluorbenzamid
(488) N-((4-((Dimethylamino)(thiophen-2-yl)methyl)cyclohexyl)methyl)-3-methoxybenzamid
(489) N-((4-((Dimethylamino)(thiophen-2-yl)methyl)cyclohexyl)methyl)-3,4,5-trimethoxybenzamid
(490) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-1-(4-fluor-3-methylphenyl)cyclohexanol

in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Cyclohexylmethyl-Derivates. Dabei schützt man die Ketofunktion von 4-Oxo-cyclohexancarbonsäureester,



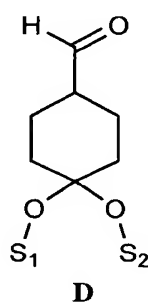
wobei E für einen C₁₋₆-Alkylrest, vorzugsweise Ethyl, steht nach dem Fachmann bekannten Methoden,



Wobei S^1 und S^2 jeweils für eine Schutzgruppe stehen, vorzugsweise einen Ring bilden und zusammen für $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ stehen. Der Ester **C** wird mit einem Reduktionsmittel, beispielsweise Diisobutylaluminiumhydrid zum Aldehyd **D**

5

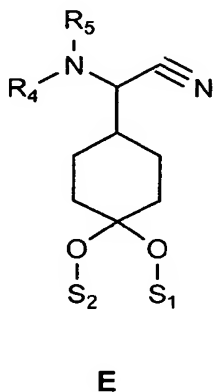
15



reduziert. Durch Zugabe eines Amins der allgemeinen Formel $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ und eines Cyanids, beispielsweise KCN oder NaCN, wird der Aldehyd **D** unter Zugabe einer Säure, beispielsweise Salzsäure, in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Methanol oder Ethanol, zum Nitril **E** umgesetzt.

25

30



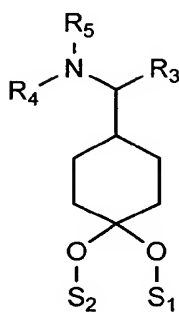
35

Das Nitril **E** wird mit einem Grignard-Reagenz der allgemeinen Formel R^2MgHal , wobei Hal für Br, Cl oder I steht, oder einer metallorganischen Verbindung der

allgemeinen Formel R^2Li in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel **F** umgesetzt.

5

10

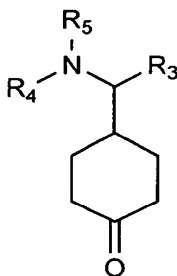


15

F

Die Schutzgruppen werden nach den üblichen Methoden abgespalten, wobei man das Keton **G** erhält.

20



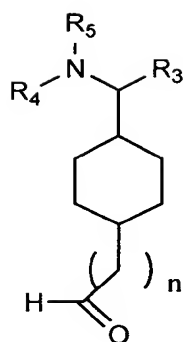
25

G

Der erfindungsgemäße Aldehyd **H**

5

10



15

H

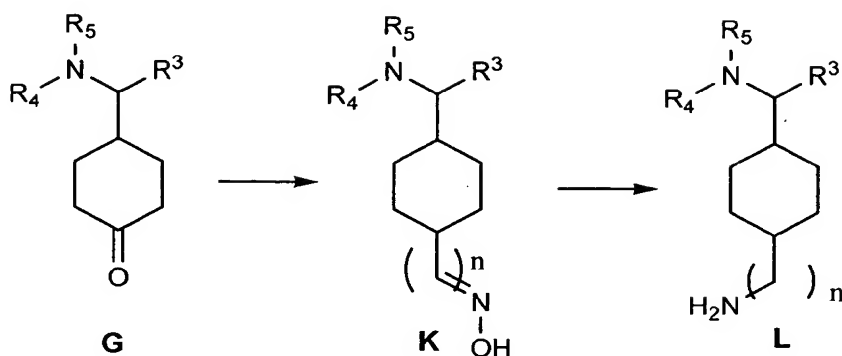
20

kann durch Umsetzung des Ketons **G** mit (Methoxymethyl)triphenylphosphonium-chlorid und einer starken Base, beispielsweise Kalium-tert-butylat, bei einer Temperatur von -20°C und $+30^{\circ}\text{C}$, erhalten werden, wobei der Reaktionsschritt gegebenenfalls für Verbindungen mit $n > 0$ wiederholt werden kann.

25

Das Keton **G** bzw. die Aldehyde **H** können durch Umsetzung mit Hydroxylamin Hydrochlorid in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Ethanol oder Methanol, unter Zugabe einer Base, beispielsweise einem basischen Ionenaustauscher Amberlyst zu Oximen der allgemeinen Formel **K** umgesetzt werden. Durch Umsetzung mit einem Reduktionsmittel, beispielsweise LiAlH_4 können die Amine der allgemeinen Formel **L** erhalten werden

30



Erfindungsgemäße Substanzen der allgemeinen Formel L können zu weiteren erfindungsgemäßen Substanzen, bei denen R^1 $(\text{CH}_2)_n\text{NHC(O)}R^{13}$ bedeutet, nach den folgenden Methoden hergestellt werden:

Grundsätzlich sind zur Darstellung der Substanzen die vielfältigen, dem Fachmann bekannten Methoden zur Herstellung von Amiden geeignet.

Das erfindungsgemäße Verfahren beruht bevorzugt darauf, substituierte

Cyclohexylmethyl-Derivate der allgemeinen Formel L mit geeigneten Carbonsäuren und/oder Carbonsäurederivaten, insbesondere Carbonsäurechloriden oder -

bromiden, zu verknüpfen und so in erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R^1 $(\text{CH}_2)_n\text{NHC(O)}R^{13}$ zu überführen. Bei Umsetzungen mit Säurechloriden und -bromiden werden polare oder unpolare aprotischen Lösungsmitteln eingesetzt,

denen eine organische oder anorganische Hilfsbase, vorzugsweise tertiäre Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin oder DMAP, zugesetzt wurde. Neben solchen Aminen ist auch beispielsweise Pyridin als Base und als Lösungsmittel geeignet.

Vorzugsweise werden Säurechloride mit Aminen bei -30 bis +40 °C in Dichlormethan oder Chloroform in Gegenwart von Triethylamin oder Pyridin und ggf. katalytischer

Mengen DMAP umgesetzt.

Für die Umsetzung von Carbonsäuren mit einem substituierten Cyclohexylmethyl-Derivat der allgemeinen Formel L steht ebenfalls die gesamte Bandbreite der dem Fachmann bekannten Methoden zur Herstellung von Amiden zur Verfügung.

Vorteilhaft ist dabei der Einsatz organischer oder anorganischer wasserentziehender

Mittel wie z.B. Molsieb, Magnesiumsulfat, Schwefelsäure oder Carbodiimiden wie DCC oder DIC, letztere ggf. in Gegenwart von HOBt. Auch diese Umsetzungen

werden vorzugsweise in polaren oder unpolaren aprotischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen -30 und +110 °C, bevorzugt -10 und +40 °C durchgeführt. Gegebenenfalls werden anschließend die Schutzgruppen abgespalten.

- 5 Erfindungsgemäße Substanzen der allgemeinen Formel L können zu weiteren erfindungsgemäßen Substanzen, bei denen R^1 $(CH_2)_nNHC(O)NR^{10}R^{11}$ bzw. $(CH_2)_nNHC(S)NR^{10}R^{11}$ bedeutet, nach den folgenden Methoden hergestellt werden: Grundsätzlich sind zur Darstellung der Substanzen die vielfältigen, dem Fachmann bekannten Methoden zur Herstellung von Harnstoffen und Thioharnstoffen geeignet.
- 10 Das erfindungsgemäße Verfahren beruht bevorzugt darauf, substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate der allgemeinen Formel L in einem Reaktionsmedium mit geeigneten Isocyanaten der allgemeinen Formel $R^{10}-N=C=O$ bzw. Isothiocyanaten der allgemeinen Formel $R^{10}-N=C=S$, ggf. in Gegenwart wenigstens einer Base, bevorzugt in Gegenwart wenigstens einer Base ausgewählt aus der Gruppe
- 15 bestehend aus Triethylamin, 4,4-Dimethylaminopyridin und Diisopropylethylamin, zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I umgesetzt wird, worin R^1 $(CH_2)_nNHC(O)NR^{10}R^{11}$ oder $(CH_2)_nNHC(S)NR^{10}R^{11}$ bedeutet, und diese ggf. gereinigt und/oder isoliert wird. Diese Verbindungen, bei denen R^{11} H bedeutet, können ggf. in einem Reaktionsmedium in Gegenwart wenigstens einer Base, bevorzugt in
- 20 Gegenwart wenigstens eines Metallhydridsalzes oder eines Metallalkoholatsalzes, besonders bevorzugt in Gegenwart eines Metallhydridsalzes oder eines Metallalkoholatsalzes, beispielsweise Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Kalium-tert-butanolat, Natrium-tert-butanolat, Kaliummethanolat, Natriummethanolat, Natriummethanolat und Kaliummethanolat, mit wenigstens einer Verbindung der
- 25 allgemeinen Formel $LG-R^{11}$, worin LG für eine Abgangsgruppe, bevorzugt für ein Halogen-Atom, besonders bevorzugt für ein Chloratom steht, und R^{11} die vorstehend genannte Bedeutung mit Ausnahme von Wasserstoff hat, zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I umgesetzt wird, worin R^1 $(CH_2)_nNHC(O)NR^{10}R^{11}$ oder $(CH_2)_nNHC(S)NR^{10}R^{11}$ bedeutet, wobei R^{11} nicht H
- 30 bedeutet, und diese ggf. gereinigt und/oder isoliert wird.

Zur Herstellung von erfindungsgemäßen Sulfonsäureamiden der allgemeinen Formel I, wobei R^1 $(CH_2)_nNH SO_2 R^{12}$ bedeutet, steht grundsätzlich die gesamte Bandbreite der dem Fachmann bekannten Methoden zur Herstellung von Sulfonsäureamiden zur

Verfügung. Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen nach dem folgenden Verfahren hergestellt:

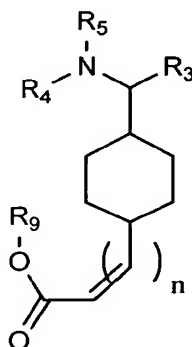
Das erfindungsgemäße Verfahren beruht bevorzugt darauf, substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate der allgemeinen Formel L mit geeigneten

5 Sulfonsäurederivaten, insbesondere Sulfonsäurechloriden, zu verknüpfen und so in erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R^1 $(CH_2)NHSO_2R^{12}$ zu überführen. Bei der Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel L werden polare oder unpolare aprotischen Lösungsmitteln eingesetzt, denen eine organische oder anorganische Hilfsbase, vorzugsweise tertiäre Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin oder

10 DMAP, zugesetzt wurde. Neben solchen Aminen ist auch beispielsweise Pyridin als Base und als Lösungsmittel geeignet. Vorzugsweise werden Sulfonsäurechloride mit Aminen bei -30 bis +40 °C in Dichlormethan oder Chloroform in Gegenwart von Triethylamin oder Pyridin und ggf. katalytischer Mengen DMAP umgesetzt.

15 Das Keton **G** bzw. die Aldehyde **H** können durch Umsetzung mit einem Reduktionsmittel, beispielsweise Natriumborhydrid, zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden, bei denen R^1 $(CH_2)_nOH$ bedeutet.

Ein Phosphonoessigsäureester, vorzugsweise Phosphonoessigsäure-trimethylester oder Phosphonoessigsäure-triethylester, wird zunächst mit einer starken Base, vorzugsweise Kalium-*tert.*butylat, Natriumhydrid oder Butyllithium, dann mit einem Keton der allgemeinen Formel **G** oder einem Aldehyd **H** oder umgesetzt. Dabei entstehen die erfindungsgemäßen α,β -ungesättigte Ester.



Die Ester können mit einer geeigneten wässrigen, basischen Lösung, bevorzugt mit Kaliumhydroxid- oder Lithiumhydroxid-Lösung, bei RT oder leicht erhöhter Temperatur zu den korrespondierenden Carbonsäuren hydrolysiert werden.

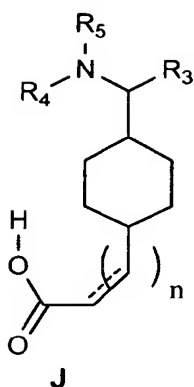
5 Die Doppelbindung kann gegebenenfalls auch reduziert werden. Hierbei wird nach dem erste Schritt, der Umsetzung mit dem Phosphonoessigsäureester, die Doppelbindung nach literaturbekannten Methoden reduziert, bevorzugt durch heterogene, katalytische Hydrierung an Palladium- oder Platin-Katalysatoren oder durch homogen katalysierte Hydrierung mit Rhodium-Katalysatoren, jeweils bei
10 Temperaturen zwischen RT und 60°C und unter Wasserstoff-Drücken zwischen 1 bar und 6 bar, besonders bevorzugt bei RT unter einem Wasserstoffdruck zwischen 2 und 3 bar an Palladium auf Kohle. Anschließend wird wie oben beschrieben mit der Esterhydrolyse weiterverfahren. Die Ester können mit einem Reduktionsmittel, beispielsweise LiAlH_4 , zu den entsprechenden Alkoholen reduziert werden.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, bei denen R^1 für $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^8$ steht, können aus den Alkoholen in einem Reaktionsmedium unter Zugabe einer Base, beispielsweise NaH, durch Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel R^8Hal , wobei Hal bevorzugt für Cl steht, erhalten werden.

20 Für die Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen, bei denen R^1 für $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ steht, steht grundsätzlich die gesamte Bandbreite der dem Fachmann bekannten Methoden zur Herstellung von Säureamiden zur Verfügung. Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen nach dem folgenden
25 Verfahren hergestellt:

Carbonsäuren der allgemeinen Formel J

45



werden in Gegenwart wasserentziehender Mittel mit einem primären oder sekundären Aminen Amid umgesetzt. Es kann vorteilhaft sein, die Carbonsäurefunktion Cyclohexylmethylderivats vor der Darstellung des Amids durch Überführung in ein Carbonsäureäquivalent (z.B. Säurechlorid oder Aktivester) zu aktivieren.

Bei Umsetzungen mit Säurechloriden werden polare oder unpolare aprotische Lösungsmittel eingesetzt, denen eine organische oder anorganische Hilfsbase, vorzugsweise tertiäre Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin oder DMAP, zugesetzt wurde. Neben solchen Aminen ist auch beispielsweise Pyridin als Base wie auch als Lösungsmittel geeignet. Vorzugsweise werden Säurechloride mit Aminen bei -10 und +40 °C in Dichlormethan oder Chloroform in Gegenwart von Triethylamin oder Pyridin und ggf. katalytischer Mengen DMAP umgesetzt.

Für die Umsetzung der Carbonsäurefunktion mit einem weiteren Amin steht die gesamte Bandbreite der dem Fachmann bekannten Methoden zur Herstellung von Amiden zur Verfügung. Vorteilhaft ist dabei der Einsatz organischer oder anorganischer wasserentziehender Mittel wie z.B. Molsieb, Magnesiumsulfat, Schwefelsäure oder Carbodiimiden wie DCC oder DIC, letztere ggf. in Gegenwart von HOBt (1-Hydroxybenzotriazol). Auch diese Umsetzungen werden vorzugsweise in polaren oder unpolaren aprotischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen -20 und +110 °C, bevorzugt -10 und +40 °C durchgeführt.

Zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei $R^1 (CH_2)_n NHR^6$ bedeutet, steht grundsätzlich die gesamte Bandbreite der dem Fachmann bekannten Methoden zur reduktiven Aminierung zur Verfügung.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen nach dem folgenden Verfahren hergestellt:

Das Keton **G** bzw. die Aldehyde **H** werden in poaren, aprotischen Lösungsmitteln, beispielsweise THF gelöst und zunächst mit dem entsprechenden Aminen der allgemeinen Formel NH_2R^6 versetzt. Nach Zugabe von Eisessig liefert die Umsetzung mit geeigneten Reduktionsmitteln, beispielsweise Natriumborhydrid, die erfindungsgemäßen Verbindungen.

Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, bei denen R^2OH und R^1 C_{1-8} -Alkyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{3-10} -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; einen über eine C_{1-4} -Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert bedeutet ($= \text{R}^{1a}$), werden Ketone der allgemeinen Formel **G** mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $\text{R}^{1a}\text{MgHal}$ mit $\text{Hal} = \text{Cl}$ oder Br bzw. R^{1a}Li unter Kühlung auf -30 bis $+10^\circ\text{C}$ in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether oder THF, umgesetzt.

Alternativ kann auch ein Aryliodid in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise THF, vorgelegt werden, bei einer Temperatur zwischen -30°C und 0° mit Isopropylmagnesiumchlorid-Lsg. versetzt und nach einer Rührzeit von mindestens 10 min mit dem Keton der allgemeinen Formel **G** zu Verbindungen der allgemeinen Formel **I**, worin R^1 Aryl bedeutet, umgesetzt werden.

Die gegebenenfalls bei den Synthesen anfallenden Diastereomeren können nach dem Fachmann bekannten Methoden zur Trennung von Diastereomeren getrennt werden, z. B. durch Chromatographie, insbesondere an Kieselgel, Normalphase oder Umkehrphase. Besonders geeignet zur Trennung der Diastereomeren ist RP-HPLC (mobile Phase Acetonitril/Wasser oder Methanol/Wasser).

Es hat sich gezeigt, dass die erfindungsgemäßen Substanzen nicht nur an den μ -Opioid-Rezeptor binden, sondern auch die Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme hemmen. Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer haben eine antidepressive und anxiolytische Wirkung, sind jedoch auch geeignet zur
5 Behandlung von Schmerz (Analgesics – from Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Wiley 2002, S. 265-284)

Die erfindungsgemäßen Substanzen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe in Arzneimitteln. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel
10 enthaltend wenigstens ein erfindungsgemäßes substituiertes Cyclohexylmethyl-Derivat, sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

Überraschenderweise zeigen auch die Zwischenprodukte bei der Synthese der
15 Amide, sekundären und tertiären Amide, der Grignardprodukte, Ether, Harnstoffe und Thioharnstoffe, nämlich die Oxime, Ester, primären Amine und Alkohole bereits Wirksamkeit und eignen sich daher als pharmazeutische Wirkstoffe in Arzneimitteln.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen substituierten Cyclohexylmethyl-Derivat gegebenenfalls
20 geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe, so auch auch Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel und können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster oder Aerosolen verabreicht werden. Die Auswahl der Hilfsstoffe etc.
25 sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rektal oder örtlich, zum Beispiel auf die Haut, die Schleimhäute oder in die Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen,
30 für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße

Cyclohexylmethyl-Derivate in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Cyclohexylmethyl-Derivate verzögert freisetzen. Prinzipiell können den erfindungsgemäßen Arzneimitteln andere dem Fachmann bekannte weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,005 bis 20 mg/kg, bevorzugt 0,05 bis 5 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen Cyclohexylmethyl-Derivats appliziert.

In einer bevorzugten Form des Arzneimittels liegt ein enthaltenes erfindungsgemäßes Cyclohexylmethyl-Derivat als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vor.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen Cyclohexylmethyl-Derivats zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen Cyclohexylmethyl-Derivats zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen und/oder zur Anxiolyse.

Die substituierten Cyclohexylmethyl-Derivate der allgemeinen Formel I eignen sich auch zur Behandlung von Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus, Alkohol- und Drogenmißbrauch, Medikamentenabhängigkeit und Antriebslosigkeit.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Verwendung eines substituierten Cyclohexylmethyl-Derivates der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines

Arzneimittels zur Behandlung von von Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus, Alkohol- und Drogenmißbrauch, Medikamentenabhängigkeit und Antriebslosigkeit.

Besonders bevorzugt werden die erfindungsgemäßen substituierten

- 5 Cyclohexylmethyl-Derivate, die zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz, von Depressionen und/oder zur Anxiolyse, zur Behandlung von Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus, Alkohol- und Drogenmißbrauch, Medikamentenabhängigkeit und Antriebslosigkeit verwendet werden, ausgewählt aus
10 folgender Gruppe:

- (16) 4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexanon-oxim
- (17) 4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (18) 4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanon-oxim
- 15 (19) 4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexylamin
- (20) 4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanon-oxim
- (21) 4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexylamin
- (22) 4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanonoxim
- (23) 4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
- 20 (24) 4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexanonoxim
- (25) 4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylamin
- (26) 4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexanon oxim
- (27) 4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylamin
- (29) 4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexan-carbaldehyd-oxim
- 25 (30) [(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-phenyl-methyl]-dimethylamin
- (32) 4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanecarbaldehydoxim
- (33) [(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-(4-fluorphenyl)-methyl]-dimethylamin
- (35) 4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanecarbaldehydoxim
- (36) [(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-(3-fluorphenyl)-methyl]-dimethylamin
- 30 (38) 4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanecarbaldehydoxim
- (39) [(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-(4-chlorphenyl)-methyl]-dimethylamin
- (41) 4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexanecarbaldehydoxim
- (42) [(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-thiophen-2-yl-methyl]-dimethylamin
- (44) 4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexanecarbaldehydoxim
- 35 (45) [1-(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-3-phenyl-propyl]-dimethylamin
- (47) [4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetaldehyd-oxim

- (48) 2-[4-Dimethylamino-phenyl-methyl]-cyclohexyl]-ethylamin
(50) {4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehydoxim
(51) 2-{4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethylamin
(53) {4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehydoxim
5 (54) 2-{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethylamin
(56) {4-[Dimethylamino-(4-chlorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehydoxim
(66) 2-{4-[Dimethylamino-(4-chlorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethylamin
(68) 2-(4-((dimethylamino)(thiophen-2-yl)methyl)cyclohexyl)acetaldehydoxim
(69) 2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethylamin
10 (71) [4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-acetaldehydoxim
(72) {1-[4-(2-Amino-ethyl)-cyclohexyl]-3-phenyl-propyl}-dimethylamin
(111) 4-[Dimethylamino-phenyl-methyl]-cyclohexanol
(112) 4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanol
(113) 4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanol
15 (114) 4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanol
(115) 4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexanol
(116) 4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexanol
(117) [4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-methanol
(118) {4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-methanol
20 (119) {4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-methanol
(120) {4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-methanol
(121) [4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-methanol
(122) [4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-methanol
(123) [4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyliden]-essigsäure-ethylester
25 (124) [4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-essigsäure-ethylester
(125) 2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethanol
(126) {4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyliden}-essigsäure-ethylester
(127) {4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-essigsäure-ethylester
(128) 2-{4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethanol
30 (129) {4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyliden}-essigsäure-ethylester
(130) {4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-essigsäure-ethylester
(131) 2-{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethanol
(132) 3-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acrylsäure-ethylester
(133) 3-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-propionsäureethylester
35 (134) 3-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-propan-1-ol
(135) 3-{4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acrylsäureethylester
(136) 3-{4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-propionsäureethyl-ester

- (137) 3-{4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-propan-1-ol
- (138) 3-{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acrylsäure-ethylester
- (139) 3-{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-propionsäureethyl-ester
- (140) 3-{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-propan-1-ol
- 5 (141) 3-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-acrylsäureethylester
- (142) 3-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-propionsäureethylester
- (143) 3-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-propan-1-ol
- (73) 1-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-3-(naphthalen-1-yl)harnstoff
- (74) 1-(2,4-Difluorphenyl)-3-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)harnstoff
- 10 Hydrochlorid
- (75) 1-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-3-(3-(trifluormethyl)phenyl)harnstoff Hydrochlorid
- (76) 1-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-3-(2-nitrophenyl)harnstoff Hydrochlorid
- 15 (77) 1-(3-Bromphenyl)-3-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)harnstoff Hydrochlorid
- (78) 1-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-3-phenylharnstoff Hydrochlorid
- (79) 1-Benzyl-3-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)harnstoff
- (80) 1-Cyclohexyl-3-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)harnstoff
- 20 (81) 1-(4-Bromphenyl)-3-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)harnstoff
- (82) 1-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-3-(4-methoxyphenyl)harnstoff
- (83) N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexanamin hydrochlorid
- (84) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-N-phenethylcyclohexanamin Hydrochlorid
- 25 (85) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-N-(3-phenylpropyl)cyclohexanamin Dihydrochlorid
- (86) N-Benzyl-4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexanamin Hydrochlorid
- (87) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-N-(4-phenylbutyl)cyclohexanamin Hydrochlorid
- 30 (88) N-(1-(1H-Indol-3-yl)propan-2-yl)-4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)-cyclohexanamin Hydrochlorid
- (89) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-4-methoxybenzenamin Hydrochlorid
- (90) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-N-(4-methoxybenzyl)cyclohexanamin
- 35 Dihydrochlorid
- (91) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-N-(4-fluorbenzyl)cyclohexanamin Hydrochlorid

- (92) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzenamin Hydrochlorid
- (93) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-2-ethylbutanamid
Hydrochlorid
- (94) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzamid Hydrochlorid
- 5 (95) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(3-phenylpropyl)acetamid
Hydrochlorid
- (96) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-phenylacetamid
Hydrochlorid
- (97) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(4-phenylbutyl)propionamid
10 Hydrochlorid
- (98) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(4-phenylbutyl)acetamid
Hydrochlorid
- (99) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(4-methoxyphenyl)acetamid
Hydrochlorid
- 15 (100) N-Benzyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)acetamid
Hydrochlorid
- (101) N-Benzyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-2-ethylbutanamid
Hydrochlorid
- (102) N-Benzyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)butyramid
20 Hydrochlorid
- (103) N-Benzyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-4-fluorbenzamid
Hydrochlorid
- (104) N-Benzyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzamid
Hydrochlorid
- 25 (105) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-2-ethyl-N-phenylbutanamid
Hydrochlorid
- (106) 4-Chlor-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzolsulfonamid
Hydrochlorid
- (107) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-4-methoxybenzolsulfonamid
30 Hydrochlorid
- (108) 4-tert-Butyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzolsulfonamid
Hydrochlorid
- (109) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-2-nitrobenzolsulfonamid
Hydrochlorid
- 35 (110) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzolsulfonamid Hydrochlorid
- (144) 4-(benzyloxy)cyclohexyl)-N,N-dimethyl(phenyl)methanamin Hydrochlorid
- (145) 4-(4-Fluorbenzyloxy)cyclohexyl)-N,N-dimethyl(phenyl)methanamin Hydrochlorid

- (146) trans-N,N-dimethyl(4-phenethylcyclohexyl)(phenyl)methanamin Hydrochlorid
(147) 1-Benzyl-4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexanol Hydrochlorid
(148) 4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol Hydrochlorid
(149) 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexanol
5 (150) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-1-(4-fluor-3-methylphenyl)cyclohexanol
(151) 4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-1-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-cyclohexanol
(152) 1-Benzyl-4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexanol
(153) 4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-1-phenethyl-cyclohexanol
(154) 4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-1-pentyl-cyclohexanol
10 (155) 1-(3,5-Dichlor-phenyl)-4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexanol
(156) 4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-1-(3-methoxy-benzyl)-cyclohexanol
(157) 1-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-
cyclohexanol
(158) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-phenyl-cyclohexanol
15 (159) 1-Benzyl-4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanol
(160) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-
cyclohexanol
(161) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-o-tolyl-cyclohexanol
(162) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(4-fluor-phenyl)-cyclohexanol
20 (163) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-phenethyl-cyclohexanol
(164) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanol
(165) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-p-tolyl-cyclohexanol
(166) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(3,5-difluor-phenyl)-cyclohexanol
(167) 1-Butyl-4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanol
25 (168) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-hexyl-cyclohexanol
(169) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-pentyl-cyclohexanol (polareres
Diastereomer)
(170) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-pentyl-cyclohexanol (unpolareres
Diastereomer)
30 (171) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(3-fluor-phenyl)-cyclohexanol
(172) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(4-fluor-benzyl)-cyclohexanol
(173) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(3-methoxy-benzyl)-cyclohexanol
(174) Methyl 2-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexylamino)-3-(1H-indol-3-
yl)propanoat (polareres Diastereomer)
35 (175) Methyl 2-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexylamino)-3-(1H-indol-3-
yl)propanoat (unpolareres Diastereomer)
(176) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(4-methoxybenzyl)acetamid

- (177) N-(1-(1H-indol-3-yl)propan-2-yl)-N-(4-(dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)acetamid (polareres Diastereomer)
- 178) N-(1-(1H-indol-3-yl)propan-2-yl)-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)acetamid (unpolareres Diastereomer)
- 5 (179) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(4-fluorbenzyl)acetamid
- (180) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-phenylbutyramid
- (181) N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)-cyclohexyl)butyramid
- 10 (182) N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)acetamid
- (183) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (184) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentancarbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 15 (185) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-4-propyl-benzamid
- (186) 3-Cyano-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (187) 3-Chlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (188) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 20 (189) 3,4-Dichlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (190) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-3-fluor-5-trifluormethyl-benzamid
- (191) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- 25 (192) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-4-fluor-3-trifluormethyl-benzamid
- (193) Thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 30 (194) 3,5-Dichlor-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (195) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (196) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2,4,5-trifluor-benzamid
- (197) 3-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- 35 (198) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-4-methyl-benzamid
- (199) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-3-methoxy-benzamid
- (200) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-3,3-dimethyl-butylamid

- (201) 2-tert-Butyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (202) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-2,4-dimethoxy-benzamid
- (203) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-3-trifluormethyl-benzamid
- 5 (204) N-[4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-3,5-difluor-benzamid
- (205) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-fluor-5-trifluormethyl-benzamid
- (206) 2-(4-Chlor-phenyl)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid
- (207) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-2-methoxy-benzamid
- 10 (208) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-2-methylsulfanyl-nicotinamid
- (209) 3,4-Dichlor-N-[4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-benzamid
- (210) N-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-4-fluor-3-trifluormethyl-benzamid (polareres Diastereomer)
- 15 (211) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- (212) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-3,4,5-trimethoxy-benzamid
- (213) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-2-ethylsulfanyl-nicotinamid
- 20 (214) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (215) N-[4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid unpolareres Diastereomer)
- 25 (216) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2,4-dimethoxy-benzamid
- (217) 4-tert-Butyl-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (218) 2-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-nicotinamid
- (219) 2-(4-Chlor-phenyl)-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid
- 30 (220) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-2-p-tolyloxy-nicotinamid
- (221) 3-Chlor-4-(propan-2-sulfonyl)-thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (222) N-[4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid (polareres Diastereomer)
- 35 (223) 2-tert-Butyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid

- (224) 5-Methyl-isoxazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (225) 5-Brom-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-nicotinamid
- (226) Naphthyl-1-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 5 (227) N-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-4-fluor-3-trifluormethyl-benzamid (unpolareres Diastereomer)
- (228) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-3,3-dimethyl-butyramid (polareres Diastereomer)
- (229) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 10 (230) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid
- (231) Benzo[b]thiophen-2-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- (232) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 15 (233) 4-(4-Chlor-benzenesulfonyl)-3-methyl-thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (234) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-phenyl-butyramid (unpolareres Diastereomer)
- 20 (235) 5-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-nicotinamid
- (236) Adamantan-1-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (237) 2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (238) 4-Methyl-2-phenyl-thiazol-5-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 25 (239) 2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-thiazol-4-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (240) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-phenyl-acetamid
- (241) 3-Chlor-N-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-benzamid
- 30 (242) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-4-methyl-benzamid
- (243) 3,5-Dichlor-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid
- (244) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2,3,6-trifluor-benzamid
- (245) Thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid (unpolareres Diastereomer)
- 35 (246) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-3,3-dimethyl-butyramid (unpolareres Diastereomer)

- (247) 2-tert-Butyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (248) N-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-3-methyl-benzamid
- (249) Thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
5 (polareres Diastereomer)
- (250) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-phenyl-butyramid (polareres Diastereomer)
- (251) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-butyramid
- 10 (252) 3-Chlor-4-methanesulfonyl-thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (253) 4-(4-Chlor-benzenesulfonyl)-3-methyl-thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (254) 2-Benzoyloxy-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid
- 15 (255) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-thiophen-2-yl-acetamid
- (256) 4-Methyl-2-phenyl-thiazol-5-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- (257) 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-nicotinamid
- 20 (258) N-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-4-fluor-benzamid
- (259) 5-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-nicotinamid
- (260) 4-Brom-2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (261) 3-Cyano-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- 25 (262) N-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-fluor-benzamid
- (263) 3-Brom-N-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid
- (264) 2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- (265) 2,5-Dimethyl-furan-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
30
- (266) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- (267) 5-Pyridin-2-yl-thiophen-2-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- 35 (268) 4-Brom-2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid

- (269) 3-Chlor-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-fluor-benzamid
- (270) 3,4-Dichlor-N-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid
- (271) N-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2,4,5-trifluor-benzamid
- 5 (272) Cyclohexancarbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (273) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-phenyl-butyramid
- (274) 2-(4-Chlor-phenyl)-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid
- (275) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-3-nitro-benzamid
- 10 (276) N-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-2,5-difluor-benzamid
- (277) 3-Brom-N-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (278) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2,6-difluor-benzamid
- (279) 2,5-Dimethyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 15 (280) 3-Chlor-N-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-fluor-benzamid
- (281) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-5-fluor-2-trifluormethyl-benzamid
- (282) 5-Methyl-isoxazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 20 (283) 2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-4-methyl-thiazol-5-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (284) 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid
- (285) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-furan-3-carbonsäure-[4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-amid
- 25 (286) 2-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (287) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2,6-dimethoxy-benzamid
- (288) Cyclopentancarbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (289) 2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-thiazol-4-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 30 (290) Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- (291) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-thiophen-2-yl-acetamid
- 35 (292) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid

- (293) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (294) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3,4-difluor-benzamid (unpolareres Diastereomer)
- 5 (295) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-3,3-dimethyl-butylamid
- (296) 2-Brom-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
- (297) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2,2-diphenyl-acetamid
- 10 (298) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3,3-dimethyl-butylamid
- (299) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-methylsulfanyl-nicotinamid
- (300) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2,6-dimethoxy-benzamid
- 15 (301) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3,3-dimethyl-butylamid
- (302) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (303) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- 20 (304) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-phenoxy-propionamid
- (305) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-methoxy-benzamid
- 25 (306) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-phenyl-acetamid
- (307) 3-Brom-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
- (308) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3-fluor-5-trifluormethyl-benzamid
- (309) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-3,3-dimethyl-butylamid
- 30 (310) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-ethylsulfanyl-nicotinamid
- (311) 2-(4-Chlor-phenyl)-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-acetamid
- 35 (312) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2,2-diphenyl-acetamid

- (313) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2,6-difluor-benzamid
- (314) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- 5 (315) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methylsulfanyl-nicotinamid
- (316) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-thiophen-2-yl-acetamid
- (317) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-methyl-benzamid
10 (unpolareres Diastereomer)
- (318) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentan-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (319) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenyl-acetamid (polareres Diastereomer)
- 15 (320) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-(3-methoxy-phenyl)-acetamid
- (321) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-phenyl-butyramid
- (322) N-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-3,3-dimethyl-butyramid
- 20 (323) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-phenoxy-propionamid
- (324) 2-(4-Chlor-phenyl)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-acetamid
- (325) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-methyl-benzamid
(polareres Diastereomer)
- 25 (326) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3-trifluormethyl-benzamid (unpolareres Diastereomer)
- (327) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentan-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- (328) Thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
30
- (329) 3,5-Dichlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
- (330) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- (331) 3-Chlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
- 35 (332) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenoxy-propionamid (polareres Diastereomer)

- (333) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3-trifluormethyl-benzamid (polareres Diastereomer)
- (334) Thiophen-2-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid (polareres Diastereomer)
- 5 (335) 2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (336) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid (unpolareres Diastereomer)
- (337) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-p-tolyloxy-nicotinamid
- 10 (338) 2,4,6-Trichlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
- (339) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentan-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (340) Thiophen-2-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid (unpolareres Diastereomer)
- 15 (341) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenoxy-propionamid (unpolareres Diastereomer)
- (342) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methyl-butynamid (polareres Diastereomer)
- 20 (343) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-thiophen-2-yl-acetamid
- (344) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- (345) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- 25 (346) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenoxy-propionamid
- (347) 3-Cyano-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
- 30 (348) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenyl-acetamid (unpolareres Diastereomer)
- (349) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-(3-methoxy-phenyl)-acetamid
- (350) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-fluor-3-t
- 35 rifluormethyl-benzamid
- (351) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-ethylsulfanyl-nicotinamid

- (352) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-p-tolyloxy-nicotinamid (polareres Diastereomer)
- (353) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- 5 (354) 2-Chlor-N-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-benzamid
- (355) 2-Chlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-nicotinamid
- (356) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-4-propyl-benzamid
- 10 (357) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3,4-difluor-benzamid (polareres Diastereomer)
- (358) 3-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
- (359) N-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-thiophen-2-yl-acetamid
- 15 (360) 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-nicotinamid (unpolareres Diastereomer)
- (361) 2,4-Dichlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
- (362) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3-methyl-benzamid
- (363) 2-Brom-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-benzamid
- 20 (364) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-3-trifluormethyl-benzamid
- (365) 2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- 25 (366) 2-tert-Butyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (367) 3-Chlor-4-(propan-2-sulfonyl)-thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (368) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methoxy-benzamid
- 30 (369) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-3-trifluormethyl-benzamid
- (370) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentan-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- 35 (371) 3,5-Dichlor-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-benzamid

- (372) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid (polarere Diastereomer)
- (373) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure {4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- 5 (374) 2-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-nicotinamid
- (375) 4-Brom-2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (376) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- 10 (378) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methyl-butylamid (unpolareres Diastereomer)
- (379) 5-Methyl-isoxazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- 15 (380) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (381) N-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methylsulfanyl-nicotinamid
- (382) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-p-tolyloxy-nicotinamid
- 20 (383) 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-nicotinamid (polareres Diastereomer)
- (384) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methyl-benzamid
- 25 (385) 5-Methyl-isoxazol-3-carbonsäure-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- (386) 5-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-nicotinamid
- (387) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-methyl-butylamid
- (388) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-ethylsulfanyl-nicotinamid
- 30 (389) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-p-tolyloxy-nicotinamid (unpolareres Diastereomer)
- (390) 4-Brom-2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- 35 (391) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenoxy-propionamid
- (392) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3,5-dinitro-benzamid

- (393) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-3-methoxy-benzamid
- (394) 2-Brom-N-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-benzamid
- 5 (395) 2-Brom-N-(2-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid
- (396) 2-Brom-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid
- (397) 3-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
10 (polareres Diastereomer)
- (398) 3-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
(unpolareres Diastereomer)
- (399) 3-Chlor-N-(2-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid
- 15 (400) 3-Chlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid (unpolareres Diastereomer)
- (401) 3-Chlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid (polareres Diastereomer)
- (402) 2-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
- 20 (403) 2-Chlor-N-(2-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid
- (404) 2-Chlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid
- (405) 4-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
- 25 (406) 4-Chlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid
- (407) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-4-fluor-benzamid
- (408) N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-4-fluor-benzamid
- 30 (409) N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-4-fluor-benzamid
- (410) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-fluor-benzamid
- (411) N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-fluor-benzamid
- 35 (412) N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3-methyl-benzamid
- (413) 2,6-Dichlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid

- (414) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-methoxy-benzamid
(415) N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-methoxy-benzamid
(416) 3,4-Dichlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
5 (417) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-methyl-benzamid (polareres Diastereomer)
(418) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-methyl-benzamid (unpolareres Diastereomer)
(419) N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-methyl-benzamid
10 (420) N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-methyl-benzamid
(421) 4-Cyano-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
(422) 3-Chlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid (polareres Diastereomer)
15 (423) 3-Chlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid (unpolareres Diastereomer)
(424) 3-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
20 (425) 2-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
(426) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-4-fluor-benzamid
(427) N-(2-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-fluor-benzamid
25 (428) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-fluor-benzamid
(429) N-(2-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3-methyl-benzamid
30 (430) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-3-methyl-benzamid
(431) 2,6-Dichlor-N-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
(432) N-(2-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-methoxy-benzamid
35 (433) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-3,5-difluor-benzamid

- (434) N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3,5-difluor-benzamid
- (435) N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3,5-difluor-benzamid
- 5 (436) N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2,4-difluor-benzamid
- (437) 2,4-Dichlor-N-(2-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-5-fluor-benzamid
- (438) 2,4-Dichlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-5-fluor-benzamid (polareres Diastereomer)
- 10 (439) 2,4-Dichlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-5-fluor-benzamid (unpolareres Diastereomer)
- (440) 2,4-Dichlor-N-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-5-fluor-benzamid
- 15 (441) 2-Chlor-N-(2-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-nicotinamid
- (442) Naphthalen-2-carbonsäure(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-amid
- (443) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-4-propyl-benzamid
- 20 (444) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-3,4-difluor-benzamid
- (445) N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3,4-difluor-benzamid
- (446) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-3,4-difluor-benzamid
- 25 (447) N-(2-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3-methoxy-benzamid
- (448) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2,2-diphenyl-acetamid
- (449) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentan-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- 30 (450) 2-Benzoyloxy-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-acetamid
- (451) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-phenyl-acetamid
- (452) Thiophen-2-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- 35 (453) N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-(3-methoxy-phenyl)-acetamid

- (454) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-(3-methoxy-phenyl)-acetamid
- (455) N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-phenyl-butynamid
- 5 (456) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-phenyl-butynamid
- (457) Benzo[b]thiophen-2-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (458) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-4-nitro-benzamid
- 10 (459) 3-Brom-N-(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid
- (460) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2,3,4,5,6-pentafluor-benzamid
- (461) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2,6-difluor-benzamid
- 15 (462) N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2,6-difluor-benzamid
- (463) 2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (464) 2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-amid
- 20 (465) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (466) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-methylsulfanyl-nicotinamid
- 25 (467) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (468) 2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-thiazol-4-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (469) 3-(2,6-Dichlor-phenyl)-5-methyl-isoxazol-4-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- 30 (470) 2-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-nicotinamid (polareres Diastereomer)
- (471) 2-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-nicotinamid (unpolareres Diastereomer)
- 35 (472) Benzo[1,2,3]thiadiazol-5-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (473) 5-Brom-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-nicotinamid

- (474) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (475) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-amid
- 5 (476) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{2-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (477) 3-Cyano-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
- (478) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2,4-dimethoxy-benzamid
- 10 (479) 2-Chlor-N-((4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)benzamid
- (480) N-((4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-4-fluorbenzamid
- (481) N-(2-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)ethyl)-4-fluorbenzamid
- (482) N-((4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-2-fluorbenzamid
- (483) N-((4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-3-methylbenzamid
- 15 (484) N-((4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-2-methoxybenzamid
- (485) N-(2-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)ethyl)-3,5-dimethoxybenzamid
- (486) N-((4-((Dimethylamino)(3-fluorphenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-2,6-dimethoxybenzamid
- 20 (487) N-((4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-2,4-difluorbenzamid
- (488) N-((4-((Dimethylamino)(thiophen-2-yl)methyl)cyclohexyl)methyl)-3-methoxybenzamid
- (489) N-((4-((Dimethylamino)(thiophen-2-yl)methyl)cyclohexyl)methyl)-3,4,5-trimethoxybenzamid
- 25 (490) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-1-(4-fluor-3-methylphenyl)cyclohexanol
- (491) N-Cyclohexyl-2-(4-(2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)cyclohexyl)acetamid
- (492) N-(3-Methoxyphenyl)-2-(4-(2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)cyclohexyl)acetamid
- (493) N-(4-Methoxyphenyl)-2-(4-(piperidin-1-yl(p-tolyl)methyl)cyclohexyliden)acetamid
- (494) N-Phenethyl-2-(4-(piperidin-1-yl(p-tolyl)methyl)cyclohexyliden)acetamid
- 30 (495) 2-(4-(2-Phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)cyclohexyliden)-N-(pyridin-2-ylmethyl)acetamid
- (496) N-Benzyl-N-methyl-2-(4-(piperidin-1-yl(p-tolyl)methyl)cyclohexyliden)acetamid
- (497) 3-Thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonsäure [4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 35 (498) 3-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonsäure {2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid

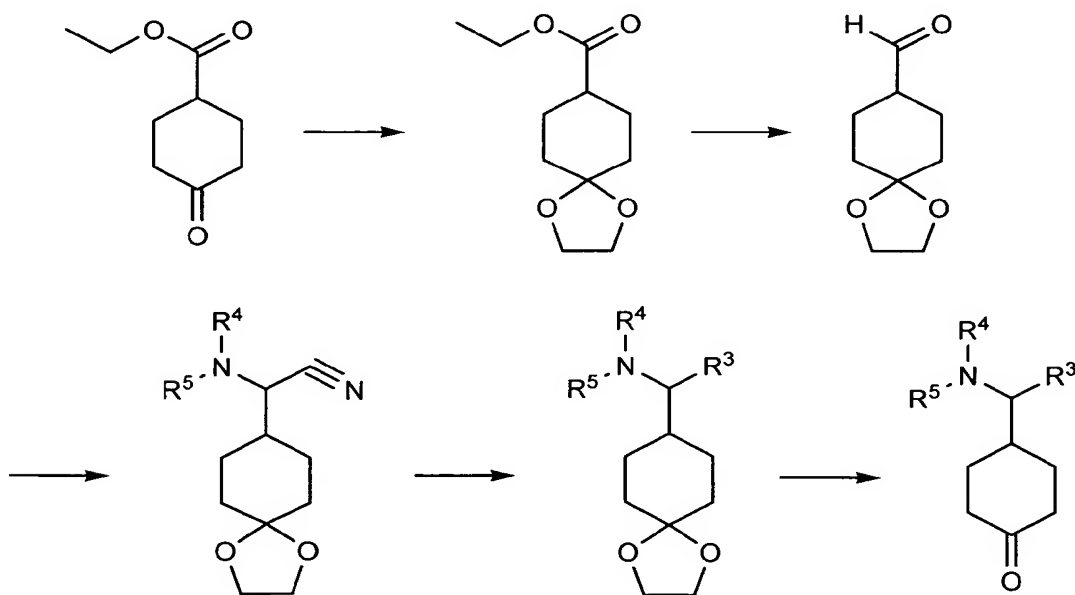
- (499) 3-Phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonsäure {4-[dimethylamino-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- (500) 3-Cyclopropylmethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonsäure {4-[dimethylamino-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- 5 (501) 3-Methoxymethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonsäure {2-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid

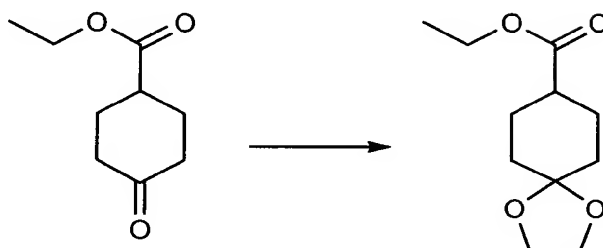
in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der
 10 Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder
 Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

Beispiele

15 Synthese der verwendeten Cyclohexanone

Die Cyclohexanone bilden den Ausgangspunkt für weitere Derivatisierungen.
 Die Ketone wurden auf dem unten beschriebenen Weg in einer mehrstufigen
 Synthese aus dem kommerziell erhältlichen 4-Oxo-cyclohexancarbonsäure-
 ethylester erhalten. Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht opti-
 20 miert. Alle Temperaturen sind unkorrigiert.



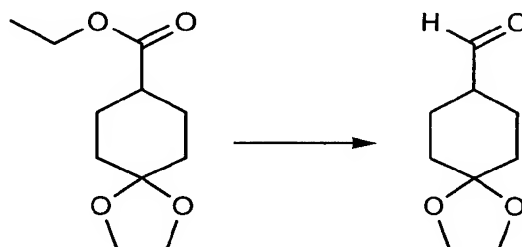
1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure-ethylester 1

4-Oxo-cyclohexancarbonsäure-ethylester (52,8 g, 0,31 mol, Merck, Bestell-Nr. 814249), Ethylenglykol (67,4 g, 1,08 mol) und p-Toluolsulfonsäure (0,7 g) in Toluol (160 ml) wurden 20 h bei RT gerührt, die Reaktionslösung in Diethylether (300 ml) gegossen und mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die Lösung wurde getrocknet (Na_2SO_4), i. Vak. eingengt und die verbliebene farblose Flüssigkeit ohne Reinigung weiter verarbeitet.

Ausbeute: 66,5 g (100 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,24 (t, 3 H); 1,53 (m, 2 H); 1,76 (m, 4 H); 1,92 (m, 2 H); 2,31 (m, 1 H); 3,91 (s, 4 H); 4,11 (q, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 14,28 (q); 26,32 (t); 33,76 (t); 41,59 (d); 60,14 (t); 64,21 (t); 107,90 (d); 174,77 (s).

1,4-Dioxa-spiro[4.5]decane-8-carbaldehyd 2

Eine Lösung aus 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonsäureethylester 1 (32,13 g, 150 mmol) in absol. Toluol (160 ml) wurde bei -70 bis -65 °C unter Argon tropfenweise mit Diisobutylaluminiumhydrid (1,5 M Lösung in Toluol, 102 ml, 153 mmol) versetzt und

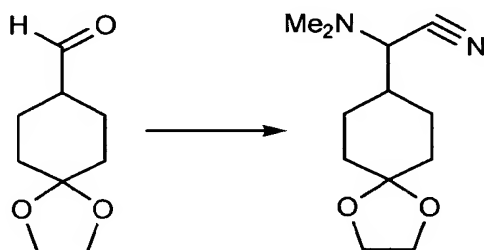
30 min gerührt. Anschließend wurde der Ansatz bei -70 bis -60 °C durch Zugabe von Methanol (80 ml) gequenchet. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (100 ml) versetzt und die Reaktionslösung über Kieselgur abgesaugt. Kieselgur wurde zweimal mit Essigester gewaschen, die wäßrige Lösung abgetrennt und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 24,01 g (94 %), gelbes Öl

¹H-NMR (CDCl₃): 1,54 (m, 2 H); 1,74 (m, 4 H); 1,91 (m, 2 H); 2,21 (m, 1 H); 3,91 (s, 4 H); 9,60 (s, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 23,35 (t); 33,37 (t); 48,18 (d); 64,30 (t); 107,89 (d); 203,51 (s).

Dimethylamino-(1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-acetonitril 3



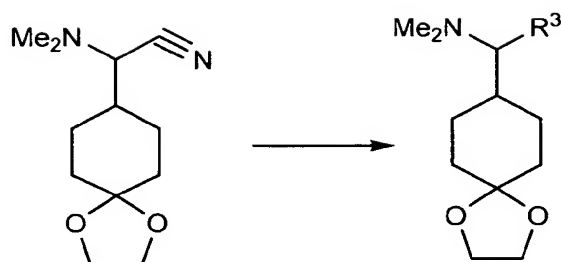
Zu einem Gemisch aus 4N Salzsäure (37 ml) und Methanol (22 ml) wurde unter Eiskühlung 40-proz. wässrige Dimethylaminlösung (85 ml, 0,67 mol), 1,4-Dioxa-spiro-[4.5]decan-8-carbaldehyd 2 (240 g, 0,141 mol) und Kaliumcyanid (22,05 g, 0,338 mol) addiert. Die Mischung wurde 4 d bei Raumtemperatur gerührt und anschließend nach Zugabe von Wasser (80 ml) mit Diethylether (4 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeeengt und das Produkt als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 25,2 g (81 %)

Schmelzpunkt: 48–51 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,23 – 2,03 (m, 9 H); 2,28 (s, 6 H); 3,16 (d, 1 H); 3,93 (m, 4 H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 26,67 (t); 27,93 (t); 33,87 (t); 36,94 (d); 41,90 (q); 64,30 (t); 64,36 (t); 108,33 (d); 115,94 (s).



[(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenyl-methyl]-dimethyl-amin 4 (R³ = Phenyl)

Eine 25-proz. Lösung von Phenylmagnesiumchlorid (144 ml, 262.5 mmol) in THF wurde unter Argon und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung des Aminonitrils 3 (23,56 g, 105 mmol) in absol. THF (100 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) und Wasser (100 ml) addiert und mit Diethylether (3 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingengt.

Ausbeute: 28.9 g (100 %).

¹³C-NMR (CDCl₃): 27,05; 28,13; 34,48; 34,57; 36,94 (C₈); 41,64 (N(CH₃)₂); 64,15; 74,33 (CH); 109,02 (C₅); 126,70 (C_{arom}); 127,49 (C_{arom}); 129,12 (C_{arom}); 136,57 (C_{arom}).

[(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-4-fluorphenyl-methyl]-dimethylamin 5 (R³ = 4-Fluorphenyl)

Eine 1M Lösung von 4-Fluorphenylmagnesiumbromid in THF (220 ml, 220 mmol) wurde unter Argon und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung des Aminonitrils 3 (19,89 g, 88 mmol) in absol. THF (160 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) und Wasser (100 ml) gegeben und mit Diethylether (3 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingengt.

Ausbeute: 31 g (>100 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): 26,68 (t); 28,11 (t); 34,43 (t); 34,55 (t); 37,37 (d); 41,68 (q); 64,12 (t); 73,65 (d); 108,88 (d); 114,23 (d); 114,44 (d); 130,27; 130,35; 132,43; 160,36 (s); 162,78 (s).

[(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-3-fluorphenyl-methyl]-dimethyl-amin 6 (R^3 = 3-Fluorphenyl)

Eine 1M Lösung von 3-Fluorphenylmagnesiumbromid in THF (208 ml, 208 mmol) wurde unter Argon und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung des Aminonitrils 3 (23,45 g, 104 mmol) in absol. THF (100 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) und Wasser (100 ml) gegeben und mit Diethylether (3 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Ausbeute: 30,33 g (99 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,12 (m, 1 H); 1,26 (m, 1 H); 1,46 – 1,81 (m, 7 H); 2,10 (s, 6 H); 3,10 (d, 1 H); 3,90 (m, 4 H); 6,85 (m, 3 H); 7,27 (m, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 26,80 (t); 28,08 (t); 34,48 (t); 34,45 (t); 34,59 (t); 37,26 (d); 41,71 (q); 64,19 (t); 74,04 (t); 108,91 (d); 113,51 (d); 113,71 (d); 115,52 (d); 115,72 (d); 124,83 (d); 128,82 (d); 128,90 (d); 139,66 (s); 161,15 (s); 163,58 (s).

[(4-Chlorphenyl)-(1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-methyl]-dimethyl-amin 7 (R^3 = 4-Chlorphenyl)

Eine 1M Lösung von 4-Chlorphenylmagnesiumbromid in Ether (200 ml, 200 mmol) wurde unter Argon und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung des Aminonitrils 3 (22,43 g, 100 mmol) in absol. Ether (100 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) und Wasser (100 ml) gegeben und mit Diethylether (3 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Ausbeute: 30,9 g (100 %)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 26,65 (t); 28,11 (t); 34,46 (t); 34,60 (t); 37,28 (d); 41,76 (q); 64,17 (t); 73,80 (d); 108,88 (s); 127,72 (d); 129,53 (d); 132,39 (d); 135,33 (d).

[(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-thiophen-2-yl-methyl]-dimethylamin 8 (R^3 = 2-Thienyl)

Eine 1M Lösung von Thiophen-2-yl-magnesiumbromid in THF (20 ml, 20 mmol) wurde unter Argon und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung des Aminonitrils 3

(2,24 g, 10 mmol) in absol. THF (10 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (10 ml) und Wasser (10 ml) gegeben und mit Diethylether (3 x 10 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 2,8 g (100 %)

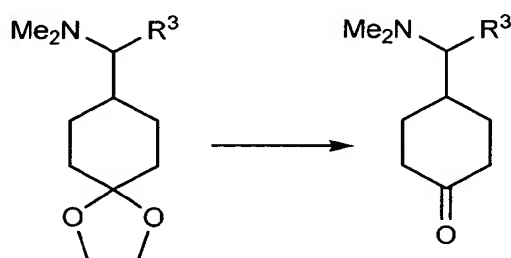
^{13}C -NMR (CDCl_3): 27,72 (t); 27,88 (t); 34,27 (t); 39,28 (d); 41,10 (q); 64,11 (t); 68,89 (d); 108,88 (s); 123,55 (d); 125,88 (d); 127,53 (d); 139,50 (s).

10 **[1-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-3-phenyl-propyl]-dimethylamin 9 ($\text{R}^3 = \text{Phenethyl}$)**

Eine 1M Lösung von Phenylethylmagnesiumchlorid in THF (242 ml, 242 mmol) wurde unter Argon und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung des Aminonitrils **3** (21,93 g, 97 mmol) in absol. THF (180 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) und Wasser (100 ml) gegeben und mit Diethylether (3 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 34 g (>100 %).

20 ^{13}C -NMR (CDCl_3): 27,43 (t); 28,95 (t); 29,42 (t); 34,82 (t); 35,40 (t); 38,76 (d); 41,16 (q); 64,17 (t); 67,41 (d); 108,86 (s); 125,41 (d); 127,66 (d); 128,11 (d); 142,69 (s).



25

4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexanon 10 ($\text{R}^3 = \text{Phenyl}$)

Das Ketal **4** (28,9 g, 0,105 mol) wurde in Wasser (44 ml) gelöst, mit konz. Salzsäure (64 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether (2 x 100 ml) ausgeschüttelt, die wässrige Phase unter Eiskühlung mit 5N

NaOH alkalisch gestellt, mit Dichlormethan (3 x 100 ml) extrahiert, getrocknet und eingengt. Das Keton wurde als farbloses Öl isoliert.

Ausbeute: 18.2 g (75 %)

¹H-NMR (CDCl₃): 1,20 (1 H, m); 1,33 (1 H, m); 1,74 (1 H, m); 2,17 (6 H, s, N(CH₃)₂);
5 2,70 (6 H, m); 3,10 (1 H, d, C₈-H); 7,07 (2 H, m, C_{arom}-H); 7,23 (3 H, m, C_{arom}-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 29,13; 30,56; 36,90 (C₄); 40,61; 40,82; 41,89 (N(CH₃)₂); 73,79
(CH); 127,05 (C_{arom}); 127,67 (C_{arom}); 129,00 (C_{arom}); 136,13 (C_{arom}); 211,79 (C=O).

4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanon 11 (R³ = 4-Fluorphenyl)

10 Das Rohprodukt des Ketals 5 (26 g, 88 mmol) wurde in Wasser (40 ml) gelöst, mit konz. Salzsäure (59 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether (2 x 100 ml) extrahiert, die wässrige Phase unter Eiskühlung mit 5N NaOH alkalisch gestellt, mit Dichlormethan (3 x 100 ml) extrahiert, getrocknet und eingengt.

15 Ausbeute: 21,36 g (98 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): 28,90 (t); 30,48 (t); 37,00 (t); 40,49 (t); 40,72 (t); 41,79 (q); 72,98
(d); 114,42 (d); 114,62 (d); 130,20 (d); 130,28 (d); 131,88 (s); 160,50 (s); 162,93 (s);
211,44 (s).

20 4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanon 12 (R³ = 3-Fluorphenyl)

Das Ketal 6 (30,3 g, 103 mmol) wurde in Wasser (44 ml) gelöst, mit konz. Salzsäure (64 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether (2 x 100 ml) ausgeschüttelt, die wässrige Phase unter Eiskühlung mit 5N NaOH alkalisch gestellt, mit Dichlormethan (3 x 100 ml) extrahiert, getrocknet und
25 eingengt. Das Keton wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute: 22,4 g (87 %)

Schmelzpunkt: 72–75 °C.

¹³C-NMR (CDCl₃): 28,97 (t); 30,44 (t); 36,90 (t); 40,52 (t); 40,75 (t); 41,82 (q); 73,37
(d); 113,84; 114,06; 115,42; 115,62; 124,71; 129,03; 129,11; 139,00; 139,06; 161,16;
30 163,60; 211,40 (s).

4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanon 13 (R³ = 4-Chlorphenyl)

Das Ketal **7** (30,98 g, 100 mmol) wurde in Wasser (44 ml) gelöst, mit konz. Salzsäure (64 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether (2 x 100 ml) ausgeschüttelt, die wässrige Phase unter Eiskühlung mit 5N NaOH alkalisch gestellt, mit Dichlormethan (3 x 100 ml) extrahiert, getrocknet und
5 eingeengt. Das Keton wurde als Öl isoliert.

Ausbeute: 21,9 g (82 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): 28,88 (t); 30,45 (t); 36,89 (t); 40,49 (t); 40,74 (t); 41,83 (q); 73,12 (d); 127,87 (d); 130,16 (d); 132,75 (d); 134,70 (s); 211,35 (s).

10 **4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexanon **14** (R³ = 2-Thienyl)**

Das Ketal **8** (2,80 g, 10 mmol) wurde in Wasser (4,4 ml) gelöst, mit konz. Salzsäure (6,4 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether (2 x 10 ml) ausgeschüttelt, die wässrige Phase unter Eiskühlung mit 5N NaOH alkalisch gestellt, mit Dichlormethan (3 x 10 ml) extrahiert, getrocknet und
15 eingeengt. Das Keton wurde als Öl isoliert.

Ausbeute: 1,79 g (75 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): 30,02 (t); 30,18 (t); 38,84 (t); 40,29 (t); 39,28 (d); 41,17 (q); 68,24 (d); 123,88 (d); 126,01 (d); 126,34 (d); 138,77 (d); 211,49 (s).

20 **4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexanon **15** (R³ = Phenethyl)**

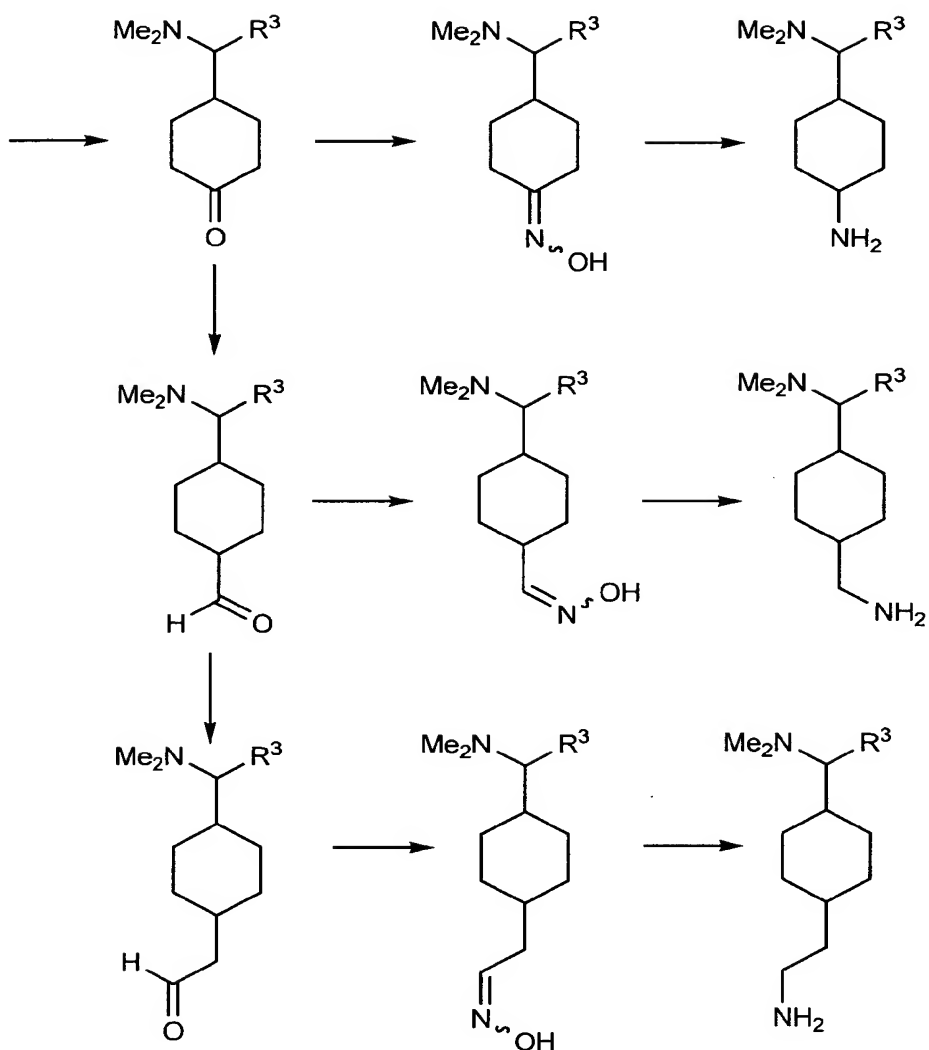
Das Rohprodukt des Ketals **9** (29,6 g, 97 mmol) wurde in Wasser (44 ml) gelöst, mit konz. Salzsäure (64 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether (2 x 100 ml) ausgeschüttelt, die wässrige Phase unter Eiskühlung mit 5N NaOH alkalisch gestellt, mit Dichlormethan (3 x 100 ml) extrahiert, getrocknet und eingeengt. Das Keton wurde als farbloses Öl isoliert.
25

Ausbeute: 16,9 g (58 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): 29,40 (t); 30,02 (t); 30,97 (t); 35,34 (t); 38,71 (t); 40,79 (t); 41,01 (t); 41,23 (q); 66,65 (d); 125,66 (d); 128,12 (d); 128,19 (d); 142,27 (s); 211,70 (s).

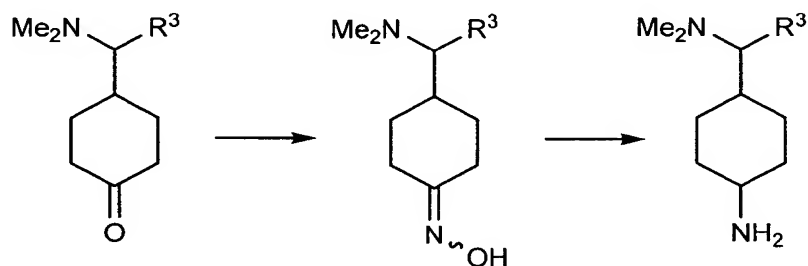
30 **Synthese der Amino-, Aminomethyl- und Aminoethylcyclohexyle**

Aus den Cyclohexanonderivaten können nun die entsprechenden Amine durch einfache Transformation erhalten werden.



Synthese der Aminocyclohexane ($\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $n = 0$)

Die Aminocyclohexane wurden durch zweistufige Reaktionen aus den entsprechend substituierten Cyclohexanonen mit Hydroxylamin Hydrochlorid und anschließender Spaltung mit Lithiumaluminiumhydrid dargestellt.



4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexanon-oxim 16 (R³ = Phenyl)

Das Keton **10** (9,25 g, 40 mmol) und Hydroxylamin Hydrochlorid (4,17 g, 60 mmol) wurden in absol. Ethanol (150 ml) gelöst, mit basischem Ionenaustauscher Amberlyst A21 (28 g) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und mit Ethanol (2 x 50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde eingeeengt und der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Essig-ester (3 x 50 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 9,54 g (97 %)

Schmelzpunkt: 110–115 °C, (farblose Kristalle)

¹³C-NMR (CDCl₃): 23,53; 23,70; 27,87; 29,04; 29,48; 30,70; 31,26; 31,40; 37,89 (C₄); 42,02 (N(CH₃)₂); 74,36 (CH); 126,87 (C_{arom}); 127,56 (C_{arom}); 129,09 (C_{arom}); 136,57 (C_{arom}); 160,12 (C=N-O).

4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin 17 (R³ = Phenyl)

Absolutes THF (400 ml) wurde unter Argon mit LiAlH₄ (2,92 g, 77 mmol) versetzt, auf 60 °C erwärmt und tropfenweise das Oxim **16** (9,5 g, 38,5 mmol), gelöst in THF (90 ml), zugegeben. Nach 4-stündigem Rühren bei 60 °C wurde unter Eisbadkühlung (10 °C) Wasser (100 ml) zugetropft und die Lösung über Kieselgur abgesaugt. Der Filtrerrückstand wurde mit THF gewaschen. Das THF wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt und mit Essigester (4 x 40 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (300 g) mit MeCN/MeOH/0,5 M NH₄Cl (9:1:1) gereinigt.

Die einzelnen Fraktionen wurden in Wasser und Methylenchlorid gelöst, mit Ammoniak alkalisch gestellt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (zweimal) extrahiert. Gesamtausbeute: 6,33 g (71 %), Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 24,22; 24,80; 28,24; 29,96; 32,39; 32,45; 36,03; 36,58; 36,79; 37,93 (C₄); 41,33; 41,89 (N(CH₃)₂); 47,42; 50,85; 71,95; 75,22 (CH); 126,52 (C_{arom}); 127,29 (C_{arom}); 127,33 (C_{arom}); 129,04 (C_{arom}); 129,11 (C_{arom}); 136,22 (C_{arom}); 137,03 (C_{arom}).

4-[Dimethylamino-(4-fluorophenyl)-methyl]-cyclohexanon-oxim 18 ($R^3 = 4$ -Fluorophenyl)

Das Keton **11** (10,68 g, 43 mmol) und Hydroxylamin Hydrochlorid (4,52 g, 65 mmol) wurden in absol. Ethanol (160 ml) gelöst, mit basischem Ionenaustauscher Amberlyst A21 (30 g) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und mit Ethanol (2 x 50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde eingeeengt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt, die wässrige Phase mit Essigester (3 x 50 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 10,49 g (93 %)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 23,76; 23,66; 27,69; 28,87; 29,50; 30,73; 31,22; 31,38; 38,06 (C_4); 42,01 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 73,66 (CH); 114,36 (C_{arom}); 114,57 (C_{arom}); 130,32 (C_{arom}); 130,40 (C_{arom}); 132,40 (C_{arom}); 160,03 ($\text{C}=\text{N}-\text{O}$); 160,49 (C_{arom}); 162,93 (C_{arom}).

4-[Dimethylamino-(4-fluorophenyl)-methyl]-cyclohexylamin 19 ($R^3 = 4$ -Fluorophenyl)

Absolutes THF (435 ml) wurde unter Argon mit LiAlH_4 (3,04 g, 82 mmol) versetzt, auf 60 °C erwärmt und tropfenweise das Oxim **18** (10,49 g, 40 mmol), gelöst in THF (90 ml), zugegeben. Nach 4-stündigem Rühren bei 60 °C wurde unter Eisbadkühlung (10 °C) Wasser (100 ml) zugetropft und über Kieselgur abgesaugt. Der Filtrerrückstand wurde mit THF gewaschen. Das THF i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt und mit Essigester (4 x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand durch

Flashchromatographie mit MeCN/MeOH/0,5M NH_4Cl (9:1:1) gereinigt.

Die einzelnen Fraktionen wurden in Wasser und Methylenchlorid gelöst, mit Ammoniak alkalisch gestellt und die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert.

Ausbeute: 6,95 g (70 %), Öl

^{13}C -NMR (CDCl_3): 24,01; 24,76; 27,99; 29,92; 32,32; 36,26; 36,51; 36,73; 38,07; 41,26 (C_4); 41,85 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 47,31; 50,81; 71,25; 74,44 (CH); 114,01 (C_{arom}); 114,08 (C_{arom}); 130,20 (C_{arom}); 130,27 (C_{arom}); 132,02 (C_{arom}); 132,85 (C_{arom}); 160,22 (C_{arom}); 162,64 (C_{arom}).

4-[Dimethylamino-(3-fluorophenyl)-methyl]-cyclohexanon-oxim 20 ($R^3 = 3$ -Fluorophenyl)

Das Keton **12** (10 g, 40 mmol) und Hydroxylamin Hydrochlorid (4,17 g, 60 mmol) wurden in absol. Ethanol (150 ml) gelöst, mit basischem Ionenaustauscher Amberlyst A21 (28 g) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und mit Ethanol (2 x 50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde eingeeengt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt, die wässrige Phase mit Essigester (3x 50 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 10,05 g (95 %)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 23,48; 23,66; 27,69; 28,87; 29,39; 30,61; 31,18; 31,33; 37,91 (C_4); 41,99 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 74,00 (CH); 113,70 (C_{arom}); 113,90 (C_{arom}); 115,51 (C_{arom}); 124,80 (C_{arom}); 128,90 (C_{arom}); 128,98 (C_{arom}); 139,48 (C_{arom}); 139,54 (C_{arom}); 159,89 ($\text{C}=\text{N}-\text{O}$); 161,13 (C_{arom}); 163,57 (C_{arom}).

4-[Dimethylamino-(3-fluorophenyl)-methyl]-cyclohexylamin 21 ($R^3 = 3$ -Fluorophenyl)

Absolutes THF (400 ml) wurde unter Argon mit LiAlH_4 (2,83 g, 75 mmol) versetzt, auf 60 °C erwärmt und tropfenweise das Oxim **20** (9,86 g, 37,3 mmol), gelöst in THF (90 ml), zugegeben. Nach 4-stündigem Rühren bei 60 °C wurde unter Eisbadkühlung (10 °C) Wasser (100 ml) zugetropft und über Kieselgur abgesaugt. Der Filtrerrückstand wurde mit THF gewaschen. Das THF i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt und mit Essigester (4 x 40 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (300 g) mit MeCN/MeOH/0,5 M NH_4Cl (9:1:1) gereinigt.

Die einzelnen Fraktionen wurden in Wasser und Methylenchlorid gelöst, mit Ammoniak alkalisch gestellt und die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert.

Ausbeute: 6,81 g (73 %), Öl

^{13}C -NMR (CDCl_3): 24,08; 24,69; 28,05; 29,84; 32,33; 32,37; 36,10; 36,48; 36,69; 37,95; 41,27 (C_4); 41,85 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 47,32; 50,81; 71,63; 74,81 (CH); 113,29 (C_{arom}); 115,43 (C_{arom}); 124,74 (C_{arom}); 128,58 (C_{arom}); 139,19 (C_{arom}); 139,99 (C_{arom}); 160,97 (C_{arom}); 163,41 (C_{arom}).

4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanonoxim 22 ($R^3 = 4$ -Chlorphenyl)

Das Keton **13** (15,76 g, 59,2 mmol) und Hydroxylamin Hydrochlorid (6,25 g, 90 mmol) wurden in absol. Ethanol (200 ml) gelöst, mit basischem Ionenaustauscher
5 Amberlyst A21 (42 g) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und mit Ethanol (2x70 ml) gewaschen. Die Lösung wurde eingeeengt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt, die wässrige Phase mit Essigester (3 x 70 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

10 Ausbeute: 16,6 g (100 %)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 23,46; 23,66; 27,65; 28,81; 29,44; 30,67; 31,21; 31,37; 37,93 (C_4); 42,05 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 73,76 (CH); 127,80 (C_{arom}); 130,27 (C_{arom}); 132,62 (C_{arom}); 135,20 159,90 ($\text{C}=\text{N}-\text{O}$).

4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin 23 ($R^3 = 4$ -Chlorphenyl)

Absolutes THF (600 ml) wurde unter Argon mit LiAlH_4 (4,48 g, 118 mmol) versetzt, auf 60 °C erwärmt und tropfenweise das Oxim **22** (16,6 g, 59 mmol), gelöst in THF (120 ml), zugegeben. Nach vierstündigem Rühren bei 60 °C wurde unter
20 Eisbadkühlung (10 °C) Wasser (150 ml) zugetropft und über Kieselgur abgesaugt. Der Filtrückstand wurde mit THF gewaschen. Das THF im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt und mit Essigester (4 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (400 g) mit $\text{MeCN}/\text{MeOH}/0,5 \text{ M } \text{NH}_4\text{Cl}$ (8:2:1) gereinigt.
25

Die einzelnen Fraktionen wurden in Wasser und Methylenchlorid gelöst, mit Ammoniak alkalisch gestellt und die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Ausbeute: 12,02 g (76 %), Öl

^{13}C -NMR (CDCl_3): 24,06; 24,80; 27,99; 29,96; 32,41; 36,24; 36,58; 36,81; 38,06;
30 41,39 (C_4); 42,00 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 47,36; 50,89; 71,51; 74,66 (CH); 127,58 (C_{arom}); 127,65 (C_{arom}); 130,30 (C_{arom}); 130,35 (C_{arom}); 132,27 (C_{arom}); 134,94 (C_{arom}); 135,80 (C_{arom}).

4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexanonoxim 24 ($R^3 = 2$ -Thiophen)

Das Keton **14** (9,49 g, 40 mmol) und Hydroxylamin Hydrochlorid (4,17 g, 60 mmol) wurden in absol. Ethanol (150 ml) gelöst, mit basischem Ionenaustauscher Amberlyst A21 (28 g) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und mit Ethanol (2 x 50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde eingeeengt und der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Essig-ester (3 x 50 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 9,21 g (91 %)

Schmelzpunkt: 118–121 °C, gelbe Kristalle

4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylamin 25 (R^3 = 2-Thiophen)

Absolutes THF (300 ml) wurde unter Argon mit $LiAlH_4$ (2,73 g, 72 mmol) versetzt, auf 60 °C erwärmt und tropfenweise das Oxim **24** (9,08 g, 35,9 mmol), gelöst in THF (80 ml), zugegeben. Nach 4-stündigem Rühren bei 60 °C wurde unter Eisbadkühlung (10 °C) Wasser (80 ml) zugetropft und die Lösung über Kieselgur abgesaugt. Der Filterrückstand wurde mit THF gewaschen. Das THF i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt und mit Essigester (3 x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (300 g) mit MeCN/MeOH/0,5M NH_4Cl (8:2:1) gereinigt.

Die einzelnen Fraktionen wurden in Wasser und Methylenchlorid gelöst, mit Ammoniak alkalisch gestellt und die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Gesamtausbeute: 5,66 g (66 %), Öl

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 24,81; 24,96; 29,26; 29,76; 32,18; 32,22; 36,46; 36,58; 38,10; 39,99; 40,86; 41,20 ($N(CH_3)_2$); 47,66; 50,80; 64,27; 69,82; 123,43; 125,71; 125,75; 125,95; 126,07; 139,34; 139,79.

4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexanon oxim 26 (R^3 = Phenethyl)

Das Keton **15** (10,2 g, 40 mmol) und Hydroxylamin Hydrochlorid (4,17 g, 60 mmol) wurden in absol. Ethanol (150 ml) gelöst, mit basischem Ionenaustauscher Amberlyst A21 (28 g) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert, mit Ethanol (2 x 50 ml) gewaschen, die Lösung eingeeengt und der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit

Essigester (3 x 50 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt.

Ausbeute: 10,8 g (100 %), Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 23,80; 23,96; 28,80; 29,27; 30,00; 31,21; 31,49; 31,58; 35,89 (C₄);
39,29; 41,26 (N(CH₃)₂); 67,24 (CH); 125,58 (C_{arom}); 128,13 (C_{arom}); 142,40 (C_{arom});
159,99; 160,04 (C=N-O).

4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylamin 27 (R³ = Phenethyl)

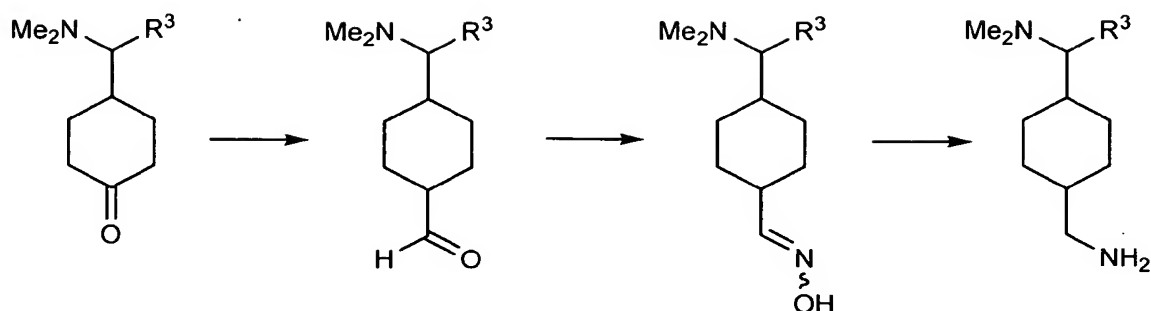
Absolutes THF (435 ml) wurde unter Argon mit LiAlH₄ (3,04 g, 82 mmol) versetzt, auf 60 °C erwärmt und tropfenweise das Oxim 26 (11,14 g, 40 mmol), gelöst in THF (90 ml), zugegeben. Nach 4-stündigem Rühren bei 60 °C wurde unter Eisbadkühlung (10 °C) Wasser (100 ml) zugetropft und über Kieselgur abgesaugt. Der Filtrückstand wurde mit THF gewaschen. Das THF i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt und mit Essigester (4 x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (300 g) mit MeCN/MeOH/0,5M NH₄Cl (9:1:1) und (9:4:1) gereinigt. Die einzelnen Fraktionen wurden in Wasser und Methylenchlorid gelöst, mit Ammoniak alkalisch gestellt und die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert.

Ausbeute: 5,02 g (50 %), Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 24,70; 25,36; 29,22; 29,35; 30,42; 32,98; 35,46; 35,72; 36,95; 37,07; 38,89 (C₄); 39,32; 41,04; 41,26 (N(CH₃)₂); 46,98; 50,85; 66,01; 68,05 (CH); 125,49 (C_{arom}); 128,11 (C_{arom}); 128,14 (C_{arom}); 142,75 (C_{arom}).

Synthese der Aminomethylcyclohexane (R¹ = (CH₂)_nNH₂, n = 1)

Die Aminomethylcyclohexane wurden durch dreistufige Reaktionen aus den entsprechend substituierten Cyclohexanonen über die Stufe der Cyclohexylaldehyde durch Umstzung mit Hydroxylamin Hydrochlorid und anschließender Spaltung mit Lithiumaluminiumhydrid dargestellt.



4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexan-carbaldehyd **28** (R^3 = Phenyl)

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (31,5 g, 0,092 mol) wurde in absol.

THF (150 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (10, 38 g, 0,092 mol), gelöst in absol. THF (100 ml), versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt (Lösung färbte sich tieforange).

Bei RT wurde dann das Keton **10** (14,2 g, 0,061 mol), gelöst in absol. THF (100 ml), zur obigen Lösung zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter

Eiswasserkühlung wurde tropfenweise mit Wasser (50 ml) und 6N HCl (150 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde mit Ether (10 x 50 ml) extrahiert, die wässrige Phase mit 5N NaOH auf pH 11 gebracht, mit Essigester (3 x 50 ml) ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über eine Kieselgelsäule (300 g) mit Essigester/Cyclohexan (1:1) gereinigt.

Ausbeute: 12.2 g (82 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): 24,01; 24,22; 25,90; 26,06; 26,40; 27,33; 28,21; 29,92; 37,00; 38,19 (C₄); 41,51; 41,98; (N(CH₃)₂); 47,45; 50,60; 73,37; 75,24 (CH); 126,72 (C_{arom}); 126,76 (C_{arom}); 127,48 (C_{arom}); 129,13 (C_{arom}); 136,14 (C_{arom}); 136,79 (C_{arom}); 204,22; 205,05 (CHO).

4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexan-carbaldehyd-oxim **29** (R^3 = Phenyl)

Der Carbaldehyd **28** (7,36 g, 30 mmol) und Hydroxylamin Hydrochlorid (3,12 g, 45 mmol) wurden in absol. Ethanol (100 ml) gelöst, mit basischem Ionenaustauscher Amberlyst A21 (21 g) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und mit Ethanol (2 x 50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde eingeeengt und der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt. Die wässrige Phase wurde

mit Essig-ester (3 x 50 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt.

Ausbeute: 7,81 g (100 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,83; 26,34; 27,10; 27,55; 28,25; 29,41; 30,12; 30,32; 34,20;
36,45; 36,74; 37,00; 38,19 (C₄); 41,37; 41,03; (N(CH₃)₂); 72,28; 75,59 (CH); 126,77 (C_{arom}); 127,50 (C_{arom}); 129,22 (C_{arom}); 136,14 (C_{arom}); 136,94 (C_{arom}); 137,05 (C_{arom}); 154,84; 155,55; 156,35.

[(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-phenyl-methyl]-dimethylamin 30 (R³ = Phenyl)

Absolutes THF (300 ml) wurde unter Argon mit LiAlH₄ (2,27 g, 60 mmol) versetzt, auf 60 °C erwärmt und tropfenweise das Oxim **29** (7,81 g, 30 mmol), gelöst in THF (60 ml), zugegeben. Nach 4-stündigem Rühren bei 60 °C wurde unter Eisbadkühlung (10 °C) Wasser (70 ml) zugetropft und die Reaktionslösung über Kieselgur abgesaugt. Der Filtrerrückstand wurde mit THF gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden i. Vak. eingeengt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt und mit Essigester (4 x 40 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 6,4 g (87 %), Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,53; 26,03; 26,64; 26,68; 29,06; 30,37; 30,51; 30,67; 30,74;
36,01; 38,83; 38,93; (C₄); 41,50; 41,94; (N(CH₃)₂); 72,28; 75,59 (CH); 126,77 (C_{arom}); 127,50 (C_{arom}); 129,22 (C_{arom}); 136,14 (C_{arom}); 136,94 (C_{arom}); 137,05 (C_{arom}); 154,84; 155,55; 156,35.

4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexan-carbaldehyd 31 (R³ = 4-Fluorphenyl)

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (25,7 g, 75 mmol) wurde in absol. THF (100 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (8,42 g, 75 mmol), gelöst in absol. THF (70 ml) versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt.

Bei RT wurde dann das Keton **11** (12,44 g, 50 mmol), gelöst in absol. THF (75 ml), zur obigen Lösung zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurde tropfenweise mit Wasser (38 ml) und 6N HCl (112 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde mit Ether (10 x 50 ml) extrahiert, die wässrige Phase mit 5N NaOH auf pH 11 gebracht, mit Essigester (3 x 50 ml)

ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:1) gereinigt.

Ausbeute: 9,13 g (70 %).

¹H-NMR (DMSO, 600 MHz, ausgesuchte Signale): δ = 1,97 (s, 3 H); 1,99 (s, 3 H); 3,08 (d, 1 H, J = 9,06 Hz); 3,14 (d, 1 H, J = 9,82 Hz); 9,53 (s, 1 H); 9,56 (s, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, beide Diastereomere): δ = 23,97; 24,21; 25,85; 26,02; 26,17; 27,35; 28,00; 29,90; 37,26; 38,34 ; 41,50; 41,95; 47,36; 50,55; 72,75; 75,84; 114,25; 114,45; 130,33; 130,40; 132,61; 160,41; 162,83; 204,10; 204,93.

4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanecarbaldehydoxim 32 (R³ = 4-Fluorphenyl)

Der Aldehyd **31** (6,50 g, 25 mmol) und Hydroxylamin Hydrochlorid (2,6 g, 37,5 mmol) wurden in absol. Ethanol (80 ml) gelöst, mit basischem Ionenaustauscher Amberlyst A21 (16,5 g) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und mit Ethanol (2 x 50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde eingeeengt und der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Essigester (3 x 50 ml) extrahiert, die organischen Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 6,9 g (99 %)

[(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-(4-fluorphenyl)-methyl]-dimethylamin 33 (R³ = 4-Fluorphenyl)

Absolutes THF (360 ml) wurde unter Argon mit LiAlH₄ (1,9 g, 50 mmol) versetzt, auf 60 °C erwärmt und tropfenweise das Oxim **32** (6,9 g, 25 mmol), gelöst in THF (60 ml), zugegeben. Nach 4-stündigem Rühren bei 60 °C wurde unter Eisbadkühlung (10 °C) Wasser (93 ml) zugetropft und die Reaktionslösung über Kieselgur abgesaugt. Der Filtrückstand wurde mit THF gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt und dreimal mit Essigester (je 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 5,4 g (82 %), Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,25; 25,93; 26,60; 28,75; 30,30; 30,40; 30,67; 36,20; 38,78; 38,93; (C₄); 41,24; 41,43 (N(CH₃)₂); 48,71; 70,62; 74,69 (CH); 113,97 (C_{arom}); 114,04 (C_{arom}); 130,24 (C_{arom}); 130,31 (C_{arom}); 132,94 (C_{arom}); 160,19; 162,62; (C_{arom}).

4-[Dimethylamino-(3-fluorophenyl)-methyl]-cyclohexan-carbaldehyd ($R^3 = 3$ -Fluorophenyl) 34

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (15,42 g, 45 mmol) wurde in absol. THF (50 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (5,05 g, 45 mmol), gelöst in absol. THF (50 ml), versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt.

Bei RT wurde dann das Keton 12 (7,48 g, 0.30 mmol), gelöst in absol. THF (50 ml), zur obigen Lösung zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter

Eiswasserkühlung wurde tropfenweise mit Wasser (25 ml) und 6N HCl (75 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde mit Ether (10 x 50 ml) extrahiert, die wässrige Phase mit 5N NaOH auf pH 11 gebracht, mit Essigester (3 x 50 ml) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über durch Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:1) gereinigt.

Ausbeute: 6.55 g (83 %).

Schmelzpunkt: 40–43 °C.

¹H-NMR (DMSO, 600 MHz, ausgesuchte Signale): δ = 1,99 (s, 3 H); 2,01 (s, 3 H); 3,10 (d, 1 H, *J* = 9,06 Hz); 3,18 (d, 1 H, *J* = 9,82 Hz); 9,54 (s, 1 H); 9,56 (s, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 23,93; 24,12; 25,79; 25,95; 26,19; 27,19; 27,99; 29,77; 37,05; 38,16; 41,45; 41,91; 47,30; 50,49; 71,50; 74,78; 113,50; 115,37; 124,78; 128,24; 130,59; 131,24; 131,67; 139,14; 139,76; 160,06; 163,50; 204,01; 204,85.

4-[Dimethylamino-(3-fluorophenyl)-methyl]-cyclohexan-carbaldehyd-oxim 35 ($R^3 = 3$ -Fluorophenyl)

Der Carbaldehyd 34 (6,32 g, 24 mmol) und Hydroxylamin Hydrochlorid (2,5 g, 36 mmol) wurden in absol. Ethanol (90 ml) gelöst, mit basischem Ionenaustauscher Amberlyst A21 (17 g) versetzt und 3,5 h bei RT gerührt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und mit Ethanol (2 x 50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde eingeeengt und der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Essigester (3 x 50 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 6,68 g (100 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,59; 26,21; 27,38; 28,02; 28,36; 29,27; 29,45; 30,00; 34,14; 35,58; 36,56; 38,19 (C₄); 41,33; 41,99; (N(CH₃)₂); 72,02; 75,05; 75,19 (CH); 113,55

(C_{arom}); 115,62 (C_{arom}); 124,88 (C_{arom}); 128,78 (C_{arom}); 128,86 (C_{arom}); 139,84 (C_{arom}); 139,90 (C_{arom}); 154,38; 155,13; 161,10 (C_{arom}); 163,54 (C_{arom}).

5 [(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-(3-fluorphenyl)-methyl]-dimethylamin 36 (R³ = 3-Fluorphenyl)

Absolutes THF (300 ml) wurde unter Argon mit LiAlH₄ (1,82 g, 48 mmol) versetzt, auf 60 °C erwärmt und tropfenweise das Oxim **35** (6,68 g, 24 mmol), gelöst in THF (60 ml), dazu gegeben. Nach 4-stündigem Rühren bei 60 °C wurde unter Eisbadkühlung (10 °C) Wasser (70 ml) zuge tropft und die Reaktionslösung über Kieselgur filtriert.

10 Der Filtrerrückstand wurde mit THF gewaschen, die organischen Phasen vereinigt, das THF i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt und mit Essigester (4 x 40 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 5,7 g (90 %), Öl

15 ¹³C-NMR (CDCl₃): 25,38; 25,93; 26,44; 28,89; 30,36; 30,45; 30,65; 36,10; 38,87; (C₄); 41,33; 41,49; 41,93 (N(CH₃)₂); 71,05; 75,11 (CH); 113,94 (C_{arom}); 115,53 (C_{arom}); 124,86 (C_{arom}); 128,59 (C_{arom}); 128,67 (C_{arom}); 140,14 (C_{arom}); 141,21 (C_{arom}); 161,03 (C_{arom}); 163,46 (C_{arom}).

20 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexancarbaldehyd 37 (R³ = 4-Chlorphenyl)

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (68,55 g, 200 mmol) wurde in absol. THF (200 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (22,44 g, 200 mmol), gelöst in absol. THF (300 ml), versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt.

Bei RT wurde dann das Keton **13** (38 g, 143 mmol), gelöst in absol. THF (200 ml), zur obigen Lösung getropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurde tropfenweise mit Wasser (150 ml) und 6N HCl (450 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde mit Ether (10 x 100 ml) extrahiert, die wässrige Phase mit 5N NaOH auf pH 11 gebracht, mit Essigester (3 x 100 ml) ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde über zwei Kieselgelsäulen (400 g) mit Essigester/Cyclohexan (1:1) gereinigt.

Ausbeute: 32.17 g (80 %).

¹H-NMR (DMSO, 600 MHz, ausgesuchte Signale): δ = 1,97 (s, 3 H); 1,99 (s, 3 H); 3,07 (d, 1 H, J = 9,07 Hz); 3,14 (d, 1 H, J = 9,82 Hz); 9,53 (s, 1 H); 9,55 (s, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 23,92; 24,16; 25,80; 25,97; 26,13; 27,25; 27,90; 29,81; 37,08; 38,19; 41,47; 41,96; 47,29; 50,48; 72,81; 74,54 ; 127,65 ; 130,28; 132,40; 134,78; 135,43 ; 203.98; 204.82.

4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanecarbaldehydoxim 38
(R³ = 4-Chlorphenyl)

Der Carbaldehyd **37** (7,55 g, 27 mmol) und Hydroxylamin Hydrochlorid (2,81 g, 40 mmol) wurden in absol. Ethanol (100 ml) gelöst, mit basischem Ionenaustauscher Amberlyst A21 (19 g) versetzt und 3,5 h bei RT gerührt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und mit Ethanol (2 x 50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde eingeeengt und der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Essigester (3 x 50 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 7,57 g (96 %)

[(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-(4-chlorphenyl)-methyl]-dimethylamin 39 (R³ = 4-Chlorphenyl)

Absolutes THF (300 ml) wurde unter Argon mit LiAlH₄ (1,89 g, 50 mmol) versetzt, auf 60 °C erwärmt und tropfenweise das Oxim **38** (7,5 g, 25 mmol), gelöst in THF (60 ml), dazu gegeben. Nach 4-stündigem Rühren bei 60 °C wurde unter Eisbadkühlung (10 °C) Wasser (70 ml) zugetropft und die Reaktionslösung über Kieselgur filtriert. Der Filtrückstand wurde mit THF gewaschen, die organischen Phasen vereinigt, das THF i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt und mit Essigester (4 x 40 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 6,3 g (90 %), Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,22; 25,87; 26,58; 28,70; 30,36; 30,53; 30,59; 36,02; 38,76 (C₄); 41,29; 41,39; 41,91 (N(CH₃)₂); 45,64; 48,72; 70,72; 74,77 (CH); 127,46 (C_{arom}); 127,52 (C_{arom}); 130,27 (C_{arom}); 132,11 (C_{arom}); 132,15 (C_{arom}); 134,80 (C_{arom}); 135,72 (C_{arom}).

4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexancarbaldehyd 40 ($R^3 = 2$ -Thienyl)

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (20,56 g, 60 mmol) wurde in absol. THF (70 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (6,73 g, 60 mmol), gelöst in absol. THF (70 ml), versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt. Bei RT wurde dann das Keton **14** (9,4 g, 40 mmol), gelöst in absol. THF (70 ml), zur obigen Lösung zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurde tropfenweise mit Wasser (60 ml) und 6 N HCl (180 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde mit Ether (5 x 50 ml) extrahiert, die wässrige Phase mit 5 N NaOH auf pH 11 gebracht, mit Essigester (3 x 50 ml) ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:1) gereinigt. Ausbeute: 7,66 g (77 %).

¹H-NMR (DMSO, 600 MHz, ausgesuchte Signale): δ = 2,03 (s, 3 H); 2,05 (s, 3 H); 3,44 (d, 1 H, J = 9,82 Hz); 3,52 (d, 1 H, J = 10,58 Hz); 9,54 (s, 1 H); 9,58 (s, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 23,74; 23,83; 25,80; 25,84; 26,98; 27,09; 29,15; 29,68; 39,13; 40,20; 40,98; 41,29 (N(CH₃)₂); 47,48; 50,49; 67,81; 69,79; 123,61; 123,70; 125,89; 126,20; 126,24; 139,14; 139,48; 204,07; 204,82.

4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexanecarbaldehydoxim 41 ($R^3 = 2$ -Thiophen)

Der Carbaldehyd **40** (7,54 g, 30 mmol) und Hydroxylamin Hydrochlorid (3,12 g, 45 mmol) wurden in absol. Ethanol (100 ml) gelöst, mit basischem Ionenaustauscher Amberlyst A21 (21 g) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und mit Ethanol (2 x 50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde eingeeengt und der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Essigester (3 x 50 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 7,99 g (100 %)

[[4-Aminomethyl-cyclohexyl]-thiophen-2-yl-methyl]-dimethylamin 42 ($R^3 = 2$ -Thiophen)

Absolutes THF (300 ml) wurde unter Argon mit LiAlH₄ (2,27 g, 60 mmol) versetzt, auf 60 °C erwärmt und tropfenweise das Oxim **41** (7,99 g, 30 mmol), gelöst in THF (60

ml), dazu gegeben. Nach 4-stündigem Rühren bei 60 °C wurde unter Eisbadkühlung (10 °C) Wasser (70 ml) zugetropft und die Reaktionslösung über Kieselgur filtriert. Der Filtrerrückstand wurde mit THF gewaschen, die organischen Phasen vereinigt, das THF i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt und mit
5 Essigester (3 x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 6,72 g (89 %), Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,93; 26,11; 26,24; 26,30; 29,97, 30,34; 30,42; 38,03; 40,65;
40,82; 41,18; 41,34 (N(CH₃)₂); 46,19; 48,67; 65,58; 70,06; 123,61; 125,88; 126,23;
10 140,08.

4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexan-carbaldehyd 43 (R³ = Phenethyl)

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (20,56 g, 60 mmol) wurde in absol.
15 THF (85 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (6,73 g, 60 mmol), gelöst in absol. THF (70 ml) versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt.

Bei RT wurde dann das Keton **15** (10,2 g, 40 mmol), gelöst in absol. THF (60 ml), zur obigen Lösung getropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung
20 wurde tropfenweise mit Wasser (35 ml) und 6N HCl (90 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde mit Ether (10 x 50 ml) extrahiert, die wässrige Phase mit 5N NaOH auf pH 11 gebracht, mit Essigester (3 x 50 ml) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit Essigester / Cyclohexan (1:1) gereinigt.

25 Ausbeute: 6.73 g (63 %).

¹H-NMR (DMSO, 600 MHz, ausgesuchte Signale): δ = 2,18 (s, 3 H); 2,20 (s, 3 H); 9,54 (s, 1 H); 9,61 (s, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 24,35; 24,49; 26,00; 26,09; 26,85; 27,79; 29,07; 29,13; 35,27;
39,02; 40,98; 41,19; 46,99; 50,33; 66,85; 67,85; 70,54; 71,42; 125,40; 125,44;
30 128,02; 128,13; 131,15; 131,17 ; 142,45; 204,10; 205,01.

4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexanecarbaldehydoxim 44 (R³ = Phenethyl)

Der Aldehyd **43** (6,55 g, 24 mmol) und Hydroxylamin Hydrochlorid (2,5 g, 36 mmol) wurden in absol. Ethanol (90 ml) gelöst, mit basischem Ionenaustauscher Amberlyst A21 (15,6 g) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und zweimal mit Ethanol (je 50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde
5 eingeeengt und der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigester (je 50 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 6,90 g (100 %)

10 **[1-(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-3-phenyl-propyl]-dimethylamin 45 ($R^3 =$ Phenethyl)**

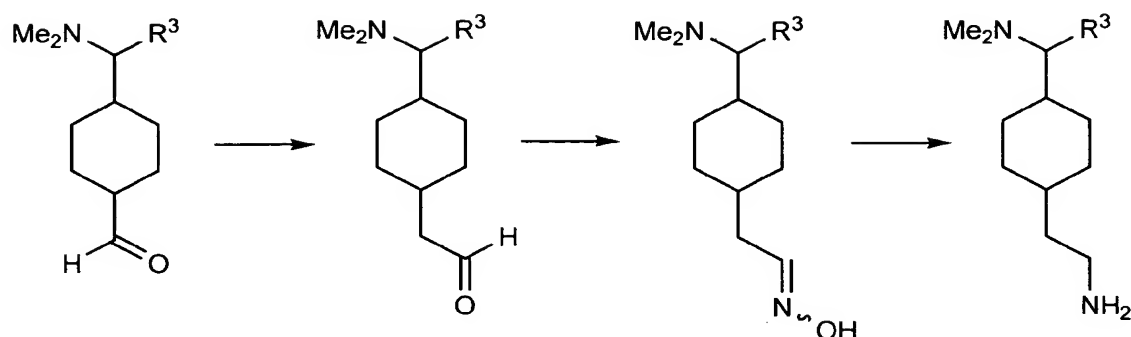
Absolutes THF (360 ml) wurde unter Argon mit $LiAlH_4$ (1,82 g, 48 mmol) versetzt, auf 60 °C erwärmt und tropfenweise das Oxim **44** (6,90 g, 24 mmol), gelöst in THF (60 ml), dazu gegeben. Nach 4-stündigem Rühren bei 60 °C wurde unter Eisbadkühlung
15 (10 °C) Wasser (90 ml) zugetropft und die Reaktionslösung über Kieselgur filtriert. Der Filtrerrückstand wurde mit THF gewaschen, die organischen Phasen vereinigt, das THF i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt und mit Essigester (4 x 40 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

20 Ausbeute: 5,6 g (85 %), Öl

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 25,93; 26,58; 27,09; 29,21; 29,90; 30,32; 30,73; 30,77; 35,38; 35,66; 38,73; (C_4); 40,06; 40,90; 41,19 ($N(CH_3)_2$); 48,78; 65,15; 68,22 (CH); 125,36; 127,99; 128,05; 142,69.

25 **Synthese der Aminoethylcyclohexane ($R^1 = (CH_2)_nNH_2$, $n = 2$)**

Die Aminoethylcyclohexane wurden durch dreistufige Reaktionen aus den entsprechend substituierten Cyclohexylaldehyde durch Kettenverlängerung (Wittig) und Umsetzung mit Hydroxylamin Hydrochlorid und anschließender Spaltung mit Lithiumaluminiumhydrid dargestellt.



[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetaldehyd 46 (R³ = Phenyl)

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (38,39 g, 0,112 mol) wurde in absol.

- 5 THF (150 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (12,56 g, 0,112 mol), gelöst in absol. THF (120 ml), versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt (die Lösung färbte sich tieforange).

Bei RT wurde dann der Aldehyd **28** (18,4 g, 0,075 mol), gelöst in absol. THF (120 ml), zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurde

- 10 tropfenweise mit Wasser (50 ml) und 6N HCl (150 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde mit Ether (10 x 100 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 5N NaOH auf pH 11 gebracht, mit Essigester (3 x 80 ml) ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:1) gereinigt.

- 15 Ausbeute: 16,31 g (84 %), Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,30; 25,92; 29,04; 29,19; 29,74; 30,86; 32,99; 33,02; 35,98; 38,31 (C₄); 41,42; 42,06; (N(CH₃)₂); 48,04; 51,24; 71,82; 75,47 (CH); 126,64 (C_{arom}); 126,68 (C_{arom}); 127,39 (C_{arom}); 127,46 (C_{arom}); 129,15 (C_{arom}); 136,20 (C_{arom}); 137,11(C_{arom}); 202,27; 202,37 (CHO).

20

[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetaldehyd-oxim 47 (R³ = Phenyl)

Der Carbaldehyd **46** (11,04 g, 42,5 mmol) und Hydroxylamin Hydrochlorid (4,44 g, 64 mmol) wurden in absol. Ethanol (150 ml) gelöst, mit basischem Ionenaustauscher

- 25 Amberlyst A21 (30 g) versetzt und 4 h bei RT gerührt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und mit Ethanol (2 x 50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde eingeeengt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt, die wässrige Phase mit Essigester (3

x 50 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 11,66 (100 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,41; 25,57; 28,87; 29,11; 30,92; 30,97; 32,33; 32,99; 33,67; 35,99; 36,10; 38,59 (C₄); 41,31; 41,40; 42,11; 42,14 (N(CH₃)₂); 71,74; 75,63 (CH); 126,71 (C_{arom}); 127,46 (C_{arom}); 129,26 (C_{arom}); 137,26 (C_{arom}); 150,95; 151,37; 151,56 (C=N-O).

2-[4-Dimethylamino-phenyl-methyl]-cyclohexyl-ethylamin 48 (R³ = Phenyl)

Absolutes THF (400 ml) wurde unter Argon mit LiAlH₄ (3,22 g, 85 mmol) versetzt, auf 60 °C erwärmt und tropfenweise das Oxim 47 (11,66 g, 42,5 mmol), gelöst in THF (80 ml), addiert. Nach 4-stündigem Rühren bei 60 °C wurde unter Eisbadkühlung (10 °C) Wasser (100 ml) zugetropft, die Reaktionslösung über Kieselgur abgesaugt und das Kieselgur mit THF gewaschen. Die vereinigten THF-Lösungen wurden i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt und mit Essigester (4 x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 9,15 g (83 %), Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,58; 26,08; 29,16; 29,21; 30,39; 31,10; 32,49; 33,16; 33,33; 35,54; 36,22; 38,80 (C₄); 40,32; 41,36; 41,50; 42,11; (N(CH₃)₂); 71,77; 75,66 (CH); 126,52 (C_{arom}); 127,31 (C_{arom}); 127,38 (C_{arom}); 129,18 (C_{arom}); 139,39 (C_{arom}); 137,41 (C_{arom}).

{4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyd 49 (R³ = 4-Fluorphenyl)

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (43,53 g, 127 mmol) wurde in absol. THF (200 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (14,25 g, 127 mmol), gelöst in absol. THF (130 ml), versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt.

Bei RT wurde dann der Aldehyd 31 (22,3 g, 85 mmol), gelöst in absol. THF (130 ml), zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurde tropfenweise mit Wasser (80 ml) und 6N HCl (200 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde zehnmal mit Ether (je 100 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 5N NaOH auf pH 11 gebracht, dreimal mit Essigester (je 100 ml) ausgeschüttelt,

über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:1) gereinigt. Ausbeute: 15,8 g (67 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25,08; 25,87; 28,80; 29,10; 29,13; 29,62; 30,82; 32,90; 33,08; 36,19; 38,43; 41,36; 42,01; 47,94; 51,17; 71,11; 74,69; 114,11; 114,20; 114,32; 130,32; 130,40; 132,00; 132,92; 160,31; 162,74; 202,15; 202,23.

{4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehydoxim 50 (R³ = 4-Fluorphenyl)

Der Carbaldehyd **49** (5,30 g, 20,0 mmol) und Hydroxylamin Hydrochlorid (2,08 g, 30 mmol) wurden in absol. Ethanol (90 ml) gelöst, mit basischem Ionenaustauscher Amberlyst A21 (14,8 g) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und mit Ethanol (2 x 50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde eingengt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt, die wässrige Phase mit Essigester (3 x 100 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie mit EE/Cyclohexan (2:1) gereinigt. Ausbeute: 3,50 (60 %)

2-{4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethylamin 51 (R³ = 4-Fluorphenyl)

Absolutes THF (450 ml) wurde unter Argon mit LiAlH₄ (2,35 g, 62 mmol) versetzt, auf 60 °C erwärmt und tropfenweise das Oxim **50** (9,10 g, 31,0 mmol), gelöst in THF (75 ml), addiert. Nach 4-stündigem Rühren bei 60 °C wurde unter Eisbadkühlung (10 °C) Wasser (116 ml) zugetropft, die Reaktionslösung über Kieselgur abgesaugt und das Kieselgur mit THF gewaschen. Die vereinigten THF-Lösungen wurden i. Vak. eingengt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt und mit Essigester (4 x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt.

Ausbeute: 6,80 g (79 %), Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,32; 26,03; 28,94; 29,08; 30,37; 31,06; 32,39; 32,90; 33,07; 33,26; 35,50; 37,81; 38,80 39,78 (C₄); 41,33; 41,42; 42,09 (N(CH₃)₂); 71,11; 74,89 (CH); 114,03; 114,11; 130,32; 130,40; 132,19; 133,18; 133,21; 160,27; 162,69.

{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyd 52 (R³ = 3-Fluorphenyl)

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (26,73 g, 78 mmol) wurde in absol. THF (90 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (8,75 g, 78 mmol), gelöst in absol. THF (90 ml), versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt .

Bei RT wurde dann der Aldehyd **34** (13,69 g, 52 mmol), gelöst in absol. THF (90 ml), zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurde tropfenweise mit Wasser (50 ml) und 6N HCl (150 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde zehnmal mit Ether (je 50 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 5N NaOH auf pH 11 gebracht, dreimal mit Essigester (je 100 ml) ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:1) gereinigt.

Ausbeute: 12,61 g (87 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25,19; 25,83; 28,90; 29,06; 29,14; 29,68; 30,77; 32,92; 32,98; 33,10; 36,05; 38,36; 41,39; 42,04; 48,02; 51,20; 71,48; 75,07; 113,43; 113,49; 113,64; 113,69; 115,55; 115,76; 124,89; 128,70; 128,78; 128,88; 139,24; 140,08; 140,14; 161,09; 163,52; 202,19; 202,27.

{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehydroxim 53 (R³ = 3-Fluorphenyl)

Der Carbaldehyd **52** (7,18 g, 25,8 mmol) und Hydroxylamin Hydrochlorid (2,71 g, 39 mmol) wurden in absol. Ethanol (90 ml) gelöst, mit basischem Ionenaustauscher Amberlyst A21 (20 g) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und mit Ethanol (2 x 50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde eingeeengt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt, die wässrige Phase mit Essigester (3 x 50 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 7,54 (100 %)

2-{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethylamin 54 (R³ = 3-Fluorphenyl)

Absolutes THF (300 ml) wurde unter Argon mit LiAlH₄ (1,97 g, 52 mmol) versetzt, auf 60 °C erwärmt und tropfenweise das Oxim **53** (7,54 g, 25,8 mmol), gelöst in THF (70

ml), addiert. Nach 4-stündigem Rühren bei 60 °C wurde unter Eisbadkühlung (10 °C) Wasser (100 ml) zugetropft, die Reaktionslösung über Kieselgur abgesaugt und das Kieselgur mit THF gewaschen. Die vereinigten THF-Lösungen wurden i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt und mit Essigester (3 x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 6,3 g (88 %), Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,28; 25,84; 28,87; 28,98; 30,28; 32,30; 32,93; 33,13; 35,38; 36,16; 37,81; 38,69 (C₄); 39,69; 41,20; 41,37; 41,94 (N(CH₃)₂); 71,29; 75,11 (CH); 113,14; 113,18; 113,38; 115,41; 115,62; 124,73; 128,44; 128,53; 139,25; 140,27; 140,33; 160,91; 163,34.

{4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyd 55 (R³ = 4-Chlorphenyl)

Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (25,02 g, 73 mmol) wurde in absol. THF (90 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (8,19 g, 73 mmol), gelöst in absol. THF (90 ml), versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt.

Bei RT wurde dann der Aldehyd **37** (13,86 g, 49 mmol), gelöst in absol. THF (90 ml), zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurde tropfenweise mit Wasser (50 ml) und 6N HCl (150 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde zehnmal mit Ether (je 50 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 5N NaOH auf pH 11 gebracht, dreimal mit Essigester (je 100 ml) ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:1) gereinigt. Ausbeute: 12,07 g (84 %).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25,06; 25,82; 28,74; 29,00; 29,13; 29,60; 30,77; 32,87; 32,94; 33,07; 36,06; 38,32; 41,38; 42,05; 47,95; 51,17; 71,23; 74,80; 127,58; 127,66; 130,31; 132,28; 132,34; 134,81; 135,77; 202,12; 202,20.

{4-[Dimethylamino-(4-chlorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehydoxim 65 (R³ = 4-Chlorphenyl)

Der Carbaldehyd **55** (6,72 g, 22,8 mmol) und Hydroxylamin Hydrochlorid (2,36 g, 34 mmol) wurden in absol. Ethanol (90 ml) gelöst, mit basischem Ionenaustauscher

Amberlyst A21 (16 g) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und mit Ethanol (2 x 50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde eingeeengt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt, die wässrige Phase mit Essigester (3 x 50 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 7,04 (100 %)

2-{4-[Dimethylamino-(4-chlorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethylamin 66 ($R^3 = 4$ -Chlorphenyl)

Absolutes THF (300 ml) wurde unter Argon mit $LiAlH_4$ (1,73 g, 45,6 mmol) versetzt, auf 60 °C erwärmt und tropfenweise das Oxim **65** (7,04 g, 22,8 mmol), gelöst in THF (60 ml), addiert. Nach 4-stündigem Rühren bei 60 °C wurde unter Eisbadkühlung (10 °C) Wasser (100 ml) zugetropft, die Reaktionslösung über Kieselgur abgesaugt und das Kieselgur mit THF gewaschen. Die vereinigten THF-Lösungen wurden i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt und mit Essigester (3 x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 5,76 g (86 %), Öl

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 25,67; 26,35; 29,23; 29,44; 30,74; 31,39; 33,41; 33,61; 35,86; 36,71; 38,20; 39,18; 40,17; 40,67; 41,72; 41,81; 42,50 ($N(CH_3)_2$); 71,59; 75,37; 127,86; 127,95; 130,70; 132,52; 135,38; 136,45.

{4-[Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyd 67 ($R^3 = 2$ -Thiophen)

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (28,79 g, 84 mmol) wurde in absol. THF (100 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (9,42 g, 84 mmol), gelöst in absol. THF (100 ml), versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt.

Bei RT wurde dann der Aldehyd **40** (14,08 g, 56 mmol), gelöst in absol. THF (100 ml), zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurde tropfenweise mit Wasser (50 ml) und 6N HCl (150 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde zehnmal mit Ether (je 50 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 5N NaOH auf pH 11 gebracht, dreimal mit Essigester (je 100 ml) ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch

Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:2) gereinigt. Ausbeute: 11,48 g (77 %).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25,80; 25,88; 28,73; 29,95; 30,49; 32,23; 32,76; 37,89; 40,21; 40,88; 41,23; 48,36; 51,09; 66,02; 69,97; 123,19; 123,72; 125,95; 126,31; 139,42; 139,91; 202,61 .

[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-acetaldehydoxim 68 (R³ = 2-Thiophen)

Der Carbaldehyd **67** (6,3 g, 23,7 mmol) und Hydroxylamin Hydrochlorid (2,5 g, 36 mmol) wurden in absol. Ethanol (90 ml) gelöst, mit basischem Ionenaustauscher Amberlyst A21 (20 g) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und mit Ethanol (2 x 50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde eingeeengt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt, die wässrige Phase mit Essigester (3 x 50 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 6,64 (100 %)

2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethylamin 69 (R³ = 2-Thiophen)

Absolutes THF (250 ml) wurde unter Argon mit LiAlH₄ (1,78 g, 47 mmol) versetzt, auf 60 °C erwärmt und tropfenweise das Oxim **68** (6,64 g, 23,7 mmol), gelöst in THF (60 ml), addiert. Nach 4-stündigem Rühren bei 60 °C wurde unter Eisbadkühlung (10 °C) Wasser (100 ml) zugetropft, die Reaktionslösung über Kieselgur abgesaugt und das Kieselgur mit THF gewaschen. Die vereinigten THF-Lösungen wurden i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt und mit Essigester (3 x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 5,62 g (89 %), Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,97; 26,13; 28,72; 28,79; 30,15; 30,23; 30,74; 32,61; 32,90; 35,32; 38,22; 39,70; 40,09; 40,69; 40,84; 41,26 (N(CH₃)₂); 70,14; 123,56; 123,60; 125,86; 126,21; 126,23; 139,70; 140,24.

[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-acetaldehyd 70 (R³ = Phenethyl)

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (50,3 g, 147 mmol) wurde in absol. THF (150 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (16,5 g, 147 mmol), gelöst in absol. THF (140 ml), versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt.

Bei RT wurde dann der Aldehyd **43** (27,0 g, 98 mmol), gelöst in absol. THF (150 ml), zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurde tropfenweise mit Wasser (102 ml) und 6N HCl (240 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde fünfmal mit Ether (je 200 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde unter Eiskühlung mit 5 N NaOH auf pH 11 gebracht, dreimal mit Essigester (je 200 ml) ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:1) gereinigt.

Ausbeute: 18,1 g (64 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25,55; 26,19; 29,04; 29,15; 29,35; 29,85; 31,00; 32,87; 32,68; 33,04; 35,33; 38,49; 40,86; 41,13; 47,51; 51,15; 65,48; 68,09.

[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-acetaldehydeoxim **71 (R³ = Phenethyl)**

Der Carbaldehyd **70** (12,6 g, 44,0 mmol) und Hydroxylamin Hydrochlorid (4,60 g, 66,0 mmol) wurden in absol. Ethanol (200 ml) gelöst, mit basischem

Ionenaustauscher Amberlyst A21 (32 g) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und mit Ethanol (2 x 50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde eingeeengt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt, die wässrige Phase mit Essigester (3 x 50 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 13,3 (100 %)

{1-[4-(2-Amino-ethyl)-cyclohexyl]-3-phenyl-propyl}-dimethylamin **72 (R³ = Phenethyl)**

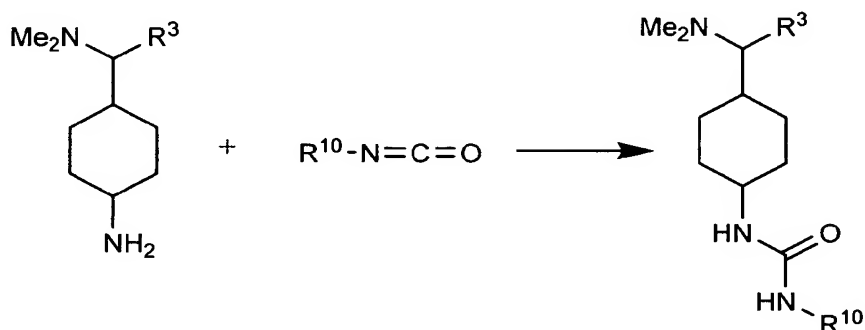
Absolutes THF (600 ml) wurde unter Argon mit LiAlH₄ (4,25 g, 112 mmol) versetzt, auf 60 °C erwärmt und tropfenweise das Oxim **71** (17,1 g, 56,0 mmol), gelöst in THF (150 ml), addiert. Nach 4-stündigem Rühren bei 60 °C wurde unter Eisbadkühlung (10 °C) Wasser (360 ml) zugetropft, die Reaktionslösung über Kieselgur abgesaugt und das Kieselgur mit THF gewaschen. Die vereinigten THF-Lösungen wurden i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit 5N NaOH auf pH 11 eingestellt und mit Essigester

(5 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt.

Ausbeute: 16,2 g (100 %), Öl

^{13}C -NMR (CDCl_3): 25,67; 26,44; 29,07; 29,16; 30,05, 30,22; 31,32; 31,80; 33,30;
 35,24; 35,37; 37,26; 39,77; 40,30; 40,85; 41,15; 41,40 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 65,61; 68,29;
 125,53; 127,68; 128,16; 128,200; 142,91.

Synthese der Harnstoff-Derivate ($\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_n\text{NHCONHR}^9$)



1-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-3-(naphthalen-1-yl)harnstoff 73 ($\text{R}^3 = \text{Phenyl}$)

Das Amin **17** (0,5g, 2,15 mmol) wurde in Toluol (21 ml) vorgelegt und unter Rühren mit 1-Naphthylisocyanat (0,36g, 2,15 mmol) versetzt. Anschließend wurde 4h bei 115°C gerührt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur stengelassen, wobei ein Feststoff ausfiel. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit Essigester gewaschen. Die Mutterlauge wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und mit Essigester versetzt. Der hierbei ausgefallene Feststoff wurde abgetrennt, mit Essigester gewaschen und mit der ersten Fällung vereinigt.

^1H NMR (600 MHz, DMSO) 0,76 - 1,00 (m, 2 H) 1,05 - 1,31 (m, 2 H) 1,32 - 1,44 (m, 1 H) 1,78 - 2,06 (m, 10 H) 2,06 - 2,16 (m, 1 H) 3,07 (d, $J=9,06$ Hz, 1 H) 6,50 (d, $J=7,55$ Hz, 1 H) 7,16 (d, $J=7,55$ Hz, 2 H) 7,26 (t, $J=7,18$ Hz, 2 H) 7,34 (t, $J=7,55$ Hz, 1 H) 7,39 (t, $J=7,55$ Hz, 1 H) 7,52 (td, $J=13,60, 6,80$ Hz, 3 H) 7,88 (d, $J=7,55$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J=7,55$ Hz, 1 H) 8,05 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H).

1-(2,4-Difluorphenyl)-3-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl) harnstoff Hydrochlorid **74** ($\text{R}^3 = \text{Phenyl}$)

Das Amin **17** (0,5g, 2,15 mmol) wurde in Toluol (21 ml) vorgelegt und unter Rühren mit 2,4-Difluorphenylisocyanat (0,33g, 2,15 mmol) versetzt. Anschließend wurde 4h bei 115°C gerührt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, wobei ein Feststoff ausfiel. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und durch Flash-Chromatographie gereinigt (Essigester/Methanol 20 : 1).

Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

¹H NMR (600 MHz, DMSO) 0,89 - 0,97 (m, 2 H) 1,10 - 1,17 (m, 1 H) 1,19 - 1,26 (m, 1 H) 1,45 - 1,52 (m, 1 H) 1,81 (d, J=12,84 Hz, 1 H) 1,93 (t, J=12,84 Hz, 2 H) 2,23 - 2,30 (m, 1 H) 2,57 - 2,62 (m, 3 H) 2,62 - 2,67 (m, 3 H) 3,22 - 3,28 (m, 1 H) 4,22 - 4,27 (m, 1 H) 6,59 (d, J=6,80 Hz, 1 H) 6,93 - 6,98 (m, J=5,29 Hz, 1 H) 7,20 - 7,25 (m, 1 H) 7,47 - 7,52 (m, 5 H) 8,01 - 8,07 (m, 1 H) 8,13 - 8,18 (m, 1 H) 10,00 (s, 1 H).

1-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-3-(3-(trifluormethyl)phenyl)-harnstoff Hydrochlorid **75 (R³ = Phenyl)**

Das Amin **17** (0,5g, 2,15 mmol) wurde in Toluol (21 ml) vorgelegt und unter Rühren mit 3-(Trifluormethyl)phenylisocyanat (0,40g, 2,15 mmol) versetzt. Anschließend wurde 4h bei 115°C gerührt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, wobei ein Feststoff ausfiel. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit Essigester gewaschen. Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

¹H NMR (600 MHz, DMSO) 0,84 - 1,00 (m, 2 H) 1,11 - 1,34 (m, 2 H) 1,50 - 1,63 (m, 1 H) 1,76 - 1,88 (m, 1 H) 1,89 - 2,01 (m, 2 H) 2,19 - 2,32 (m, 1 H) 2,54 - 2,62 (m, 3 H) 2,63 - 2,72 (m, 3 H) 3,18 - 3,31 (m, 1 H) 4,20 - 4,29 (m, 1 H) 7,10 (t, J=7,55 Hz, 1 H) 7,42 - 7,57 (m, 6 H) 7,62 (t, J=7,93 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 8,28 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 9,30 (s, 1 H), 10,35 (s, 1 H).

1-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-3-(2-nitrophenyl)harnstoff Hydrochlorid **76 (R³ = Phenyl)**

Das Amin **17** (0,5g, 2,15 mmol) wurde in Toluol (21 ml) vorgelegt und unter Rühren mit 2-Nitrophenylisocyanat (0,35g, 2,15 mmol) versetzt. Anschließend wurde 4h bei 115°C gerührt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, wobei ein Feststoff ausfiel. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt und durch Flash-Chromatographie gereinigt (Essigester/Methanol 20 : 1).

Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

¹H NMR (600 MHz, 0,89 - 0,97 (m, 2 H) 1,13 - 1,20 (m, 1 H) 1,22 - 1,30 (m, 1 H) 1,45 - 1,52 (m, 1 H) 1,79 - 1,85 (m, 1 H) 1,91 - 1,98 (m, 2 H) 2,22 - 2,29 (m, 1 H) 2,57 - 2,62 (m, 3 H) 2,63 - 2,67 (m, 3 H) 3,23 - 3,31 (m, 1 H) 4,22 - 4,29 (m, 1 H) 6,39 - 6,45 (m, 1 H) 7,17 - 7,23 (m, 1 H) 7,41 - 7,46 (m, 2 H) 7,47 - 7,53 (m, 5 H) 7,95 (s, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 10,01 (s, 1 H).

1-(3-Bromphenyl)-3-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)harnstoff Hydrochlorid **77 (R³ = Phenyl)**

Das Amin **17** (0,5g, 2,15 mmol) wurde in Toluol (21 ml) vorgelegt und unter Rühren mit 3-Bromphenylisocyanat (0,43g, 2,15 mmol) versetzt. Anschließend wurde 4h bei 115°C gerührt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, wobei ein Feststoff ausfiel. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt und durch Flash-Chromatographie gereinigt (Essigester/Methanol 20 : 1).

Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,85 (t, *J*=7,55 Hz, 2 H) 1,04 - 1,26 (m, 2 H) 1,43 - 1,61 (m, 1 H) 1,67 - 1,80 (m, 1 H) 1,81 - 1,94 (m, 1 H) 2,11 - 2,23 (m, 1 H) 2,37 (q, *J*=7,30 Hz, 1 H) 2,48 - 2,55 (m, 3 H) 2,56 - 2,64 (m, 3 H) 3,10 - 3,23 (m, 1 H) 4,19 (t, *J*=6,04 Hz, 1 H) 6,36 - 6,48 (m, 1 H) 6,96 (d, *J*=7,55 Hz, 1 H) 7,08 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,14 (d, 1 H) 7,31 - 7,58 (m, *J*=5,29 Hz, 4 H) 7,71 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H); 10,28 (s, 1 H).

1-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-3-phenylharnstoff**Hydrochlorid 78 (R^3 = Phenyl)**

Das Amin **17** (0,5g, 2,15 mmol) wurde in Toluol (21 ml) vorgelegt und unter Rühren mit Phenylisocyanat (0,43g, 2,15 mmol) versetzt. Anschließend wurde 4h bei 115°C gerührt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, wobei ein Feststoff ausfiel. Der Feststoff wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt (Essigester/Methanol 20 : 1).

1-Benzyl-3-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)harnstoff 79 (R^3 = Phenyl)

Das Amin **17** (0,35g, 1,5 mmol) wurde in Toluol (15 ml) vorgelegt und unter Rühren mit Benzylisocyanat (0,20g, 1,5 mmol) versetzt. Anschließend wurde 4h bei 115°C gerührt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und mit Essigester versetzt. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt und mit Essigester gewaschen.

1-Cyclohexyl-3-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)harnstoff 80 (R^3 = Phenyl)

Das Amin **17** (0,35g, 1,5 mmol) wurde in Toluol (15 ml) vorgelegt und unter Rühren mit Cyclohexylisocyanat (0,19g, 1,5 mmol) versetzt. Anschließend wurde 4h bei 115°C gerührt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und mit Essigester versetzt. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt und mit Essigester gewaschen.

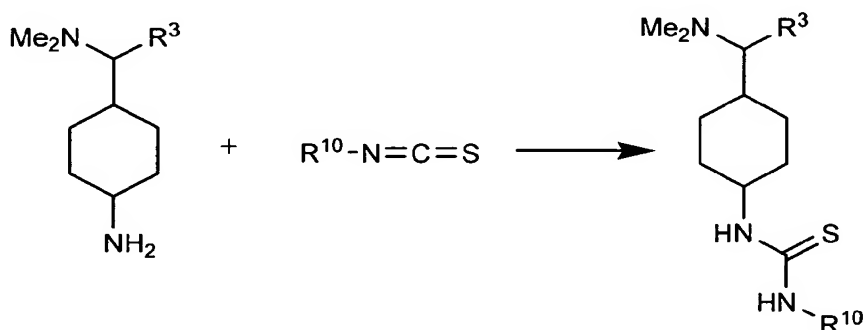
1-(4-Bromphenyl)-3-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)harnstoff 81 (R^3 = Phenyl)

Das Amin **17** (0,35g, 1,5 mmol) wurde in Toluol (15 ml) vorgelegt und unter Rühren mit 4-Bromphenylisocyanat (0,30g, 1,5 mmol) versetzt. Anschließend wurde 4h bei 115°C gerührt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und mit Essigester versetzt. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt und mit Essigester gewaschen.

**1-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-3-(4-methoxyphenyl)harnstoff
82 ($R^3 = \text{Phenyl}$)**

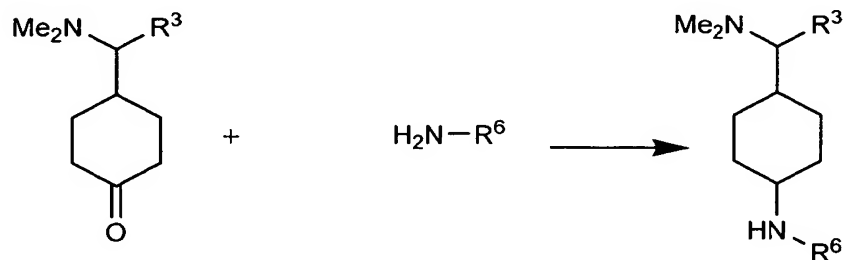
Das Amin 17 (0,35g, 1,5 mmol) wurde in Toluol (15 ml) vorgelegt und unter Rühren
5 mit 4-Methoxyphenylisocyanat (0,22g, 1,5 mmol) versetzt. Anschließend wurde 4h
bei 115°C gerührt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur
stehengelassen. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne
eingeeengt und mit Essigester versetzt. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt
und mit Essigester gewaschen.

Synthese der Thioharnstoff-Derivate ($R^1 = (\text{CH}_2)_n\text{NHCSNHR}^9$)



Die Thioharnstoff-Derivate werden analog der beschriebenen Methoden der
Harnstoff-Derivat-Synthese erhalten, wobei statt Isocyanaten die entsprechenden
Isothiocyanate eingesetzt werden.

Reduktive Aminierung der primären Amine ($R^1 = (\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^7$)



**N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexanamin
hydrochlorid 83 (R³ = Phenyl)**

Das Keton **10** (1,0g, 4,3 mmol) wurde in THF (40 ml) vorlegen und unter
5 Eisbadkühlung mit Tryptamin (0,69g, 4,3 mmol) versetzt. Anschließend wurde
Eisessig (0,37 ml, 6,6 mmol) zutropfen. Nach 15min rühren wurde
Natriumtriaceoxyborhydrid (1,28g, 6,1 mmol) portionsweise zügig hinzugefügt und
der Reaktionsansatz über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde zunächst
vorsichtig bei 15°C mit NaHCO₃ hydrolysiert und die gelbe Suspension anschließend
10 mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit
Wasser und anschließend mit gesättigter NaCl gewaschen und über MgSO₄
getrocknet.

Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/
1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und
15 waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

**4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-N-phenethylcyclohexanamin Hydrochlorid
84 (R³ = Phenyl)**

Das Keton **10** (1,0 g, 4,3 mmol) wurde in THF (40 ml) vorlegen und unter
20 Eisbadkühlung mit Phenethylamin (0,52 g, 4,3 mmol) versetzt. Anschließend wurde
Eisessig (0,37 ml, 6,6 mmol) zutropfen. Nach 15min rühren wurde
Natriumtriaceoxyborhydrid (1,28g, 6,1 mmol) portionsweise zügig hinzugefügt und
der Reaktionsansatz über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde zunächst
vorsichtig bei 15°C mit NaHCO₃ hydrolysiert und die gelbe Suspension anschließend
25 mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit
Wasser und anschließend mit gesättigter NaCl gewaschen und über MgSO₄
getrocknet.

Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/
1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und
30 waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

**4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-N-(3-phenylpropyl)cyclohexanamin
Dihydrochlorid 85 (R³ = Phenyl)**

Das Keton **10** (1,0 g, 4,3 mmol) wurde in THF (40 ml) vorlegen und unter Eisbadkühlung mit 3-Phenylpropylamin (0,58 g, 4,3 mmol) versetzt. Anschließend wurde Eisessig (0,37 ml, 6,6 mmol) zutropfen. Nach 15min rühren wurde Natriumtriaceoxyborhydrid (1,28g, 6,1 mmol) portionsweise zügig hinzugefügt und der Reaktionsansatz über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde zunächst vorsichtig bei 15°C mit NaHCO₃ hydrolysiert und die gelbe Suspension anschließend mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit Wasser und anschließend mit gesättigter NaCl gewaschen und über MgSO₄ getrocknet.

Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

N-Benzyl-4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexanamin Hydrochlorid 86 (R³ = Phenyl)

Das Keton **10** (1,0 g, 4,3 mmol) wurde in THF (40 ml) vorlegen und unter Eisbadkühlung mit Benzylamin (0,46 g, 4,3 mmol) versetzt. Anschließend wurde Eisessig (0,37 ml, 6,6 mmol) zutropfen. Nach 15min rühren wurde Natriumtriaceoxyborhydrid (1,28g, 6,1 mmol) portionsweise zügig hinzugefügt und der Reaktionsansatz über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde zunächst vorsichtig bei 15°C mit NaHCO₃ hydrolysiert und die gelbe Suspension anschließend mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit Wasser und anschließend mit gesättigter NaCl gewaschen und über MgSO₄ getrocknet.

Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-N-(4-phenylbutyl)cyclohexanamin Hydrochlorid 87 (R³ = Phenyl)

Das Keton **10** (1,0 g, 4,3 mmol) wurde in THF (40 ml) vorlegen und unter Eisbadkühlung mit Butylphenylamin (0,65 g, 4,3 mmol) versetzt. Anschließend wurde Eisessig (0,37 ml, 6,6 mmol) zutropfen. Nach 15min rühren wurde Natriumtriaceoxyborhydrid (1,28g, 6,1 mmol) portionsweise zügig hinzugefügt und

der Reaktionsansatz über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde zunächst vorsichtig bei 15°C mit NaHCO₃ hydrolysiert und die gelbe Suspension anschließend mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit Wasser und anschließend mit gesättigter NaCl gewaschen und über MgSO₄ getrocknet.

Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

N-(1-(1H-Indol-3-yl)propan-2-yl)-4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexamin Hydrochlorid 88 (R³ = Phenyl)

Das Keton **10** (1,3 g, 5,6 mmol) wurde in THF (40 ml) vorlegen und unter Eisbadkühlung mit DL-alpha-Methyl-tryptamin (0,98 g, 5,6 mmol) versetzt.

Anschließend wurde Eisessig (0,48 ml, 8,4 mmol) zutropfen. Nach 15min rühren wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (1,67g, 7,9 mmol) portionsweise zügig hinzugefügt und der Reaktionsansatz über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde zunächst vorsichtig bei 15°C mit NaHCO₃ hydrolysiert und die gelbe Suspension anschließend mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit Wasser und anschließend mit gesättigter NaCl gewaschen und über MgSO₄ getrocknet.

Das Produkt wurde in Methylethylketon (1 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

¹³C NMR (600 MHz, DMSO) 7,57; 15,20; 21,33; 21,90; 22,41; 23,22; 23,29; 24,99; 25,13; 28,46; 28,59; 29,27; 31,11; 31,18; 35,97; 43,38; 50,05; 50,12; 50,65; 50,70; 67,50; 67,55; 108,87; 111,45; 118,20; 118,46; 120,99; 124,01; 127,06; 128,93; 129,75; 130,29; 136,09.

N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-4-methoxybenzenamin Hydrochlorid 89 (R³ = Phenyl)

Das Keton **10** (1,0 g, 4,3 mmol) wurde in THF (40 ml) vorlegen und unter Eisbadkühlung mit p-Anisidin (0,53 g, 4,3 mmol) versetzt. Anschließend wurde Eisessig (0,37 ml, 6,6 mmol) zutropfen. Nach 15min rühren wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (1,28g, 6,1 mmol) portionsweise zügig hinzugefügt und

der Reaktionsansatz über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde zunächst vorsichtig bei 15°C mit NaHCO₃ hydrolysiert und die gelbe Suspension anschließend mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit Wasser und anschließend mit gesättigter NaCl gewaschen und über MgSO₄ getrocknet.

Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-N-(4-methoxybenzyl)cyclohexanamin Dihydrochlorid 90 (R³ = Phenyl)

Das Keton **10** (1,0 g, 4,3 mmol) wurde in THF (40 ml) vorlegen und unter Eisbadkühlung mit 4-Methoxybenzylamin (0,59 g, 4,3 mmol) versetzt. Anschließend wurde Eisessig (0,37 ml, 6,6 mmol) zutropfen. Nach 15min rühren wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (1,28g, 6,1 mmol) portionsweise zügig hinzugefügt und der Reaktionsansatz über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde zunächst vorsichtig bei 15°C mit NaHCO₃ hydrolysiert und die gelbe Suspension anschließend mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit Wasser und anschließend mit gesättigter NaCl gewaschen und über MgSO₄ getrocknet.

Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-N-(4-fluorbenzyl)cyclohexanamin Hydrochlorid 91 (R³ = Phenyl, R¹² = 4-Fluorbenzyl)

Das Keton **10** (1,0 g, 4,3 mmol) wurde in THF (40 ml) vorlegen und unter Eisbadkühlung mit 4-Fluorbenzylamin (0,54 g, 4,3 mmol) versetzt. Anschließend wurde Eisessig (0,37 ml, 6,6 mmol) zutropfen. Nach 15min rühren wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (1,28g, 6,1 mmol) portionsweise zügig hinzugefügt und der Reaktionsansatz über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde zunächst vorsichtig bei 15°C mit NaHCO₃ hydrolysiert und die gelbe Suspension anschließend mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit Wasser und anschließend mit gesättigter NaCl gewaschen und über MgSO₄ getrocknet.

Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

5 **N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzenamin Hydrochlorid 92 (R³ = Phenyl)**

Das Keton **10** (3,95 g, 17,1 mmol) wurde in THF (60 ml) vorlegen und unter Eisbadkühlung mit Anilin (1,59 g, 17,1 mmol) versetzt. Anschließend wurde Eisessig (1,46 ml, 25,6 mmol) zutropfen. Nach 15min rühren wurde

10 Natriumtriacetoxyborhydrid (5,07g, 23,9 mmol) portionsweise zügig hinzugefügt und der Reaktionsansatz über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde zunächst vorsichtig bei 15°C mit NaHCO₃ hydrolysiert und die gelbe Suspension anschließend mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit Wasser und anschließend mit gesättigter NaCl gewaschen und über MgSO₄
15 getrocknet.

Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie (Diethylether) aufgereinigt. Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

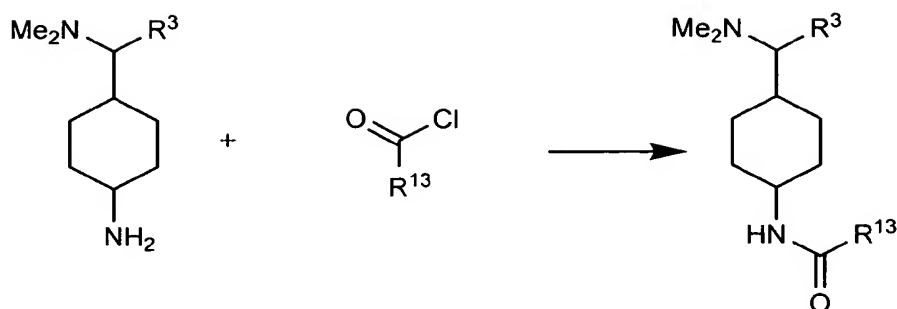
20 **Synthesevorschrift zur automatisierten Synthese**

In ein trockenes Gewindeglass mit Septumkappe wurden bei RT 140µmol Triacetoxyborhydrid-Harz (0,078g, 140µmol Triacetoxyborhydrid) eingewogen und mit THF (1ml) versetzt. Anschließend wurden zuerst eine Lösung des Cyclohexanon-Derivats (100 µmol, 1 ml, 0,1 M in THF) und dann eine Lösung des
25 Amins (100 µmol, 1ml, 0,1 M in THF) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 16h bei RT im Synthesis 1 Solid von Heidolph geschüttelt.

Zur Aufarbeitung wurden die Ansätze über die Filtriereinheit abgesaugt, das Harz mit 1,5 ml THF nachgespült und das Filtrat im Anschluss in der GeneVac aufkonzentriert.

30 Analog wurden Methyl 2-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexylamino)-3-(1H-indol-3yl)propanoat, polares Diastereomer **174** und unpolares Diastereomer **175** hergestellt

Amidierung der primären Amine (R¹ = (CH₂)_nNHCOR¹³)



N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-2-ethylbutanamid

Hydrochlorid 93 ($R^3 = \text{Phenyl}$)

5 Das Amin **17** (0,43g, 1,9 mmol) wurden in DCM (2 ml) gelöst und mit einer Spatelspitze DMAP versetzt. Anschließend wurde 2-Ethylbutyrylchlorid (0,27g, 2,0 mmol) bei -10°C zugetropft und der Reaktionsansatz über Nacht bei RT nachrühren gelassen.

Zur Suspension wurden 2ml 5N KOH gegeben und anschließend mit DCM extrahiert.

10 Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und einengt.

Die Aufreinigung erfolgte Säulenchromatographisch (Laufmittel: Essigester/Methanol: 20 : 1)

15 Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzamid Hydrochlorid 94 ($R^3 = \text{Phenyl}$)

20 Das Amin **17** (0,40g, 1,7 mmol) wurden in DCM (2 ml) gelöst und mit einer Spatelspitze DMAP versetzt. Anschließend wurde Benzoylchlorid (0,27g, 1,9 mmol) bei -10°C zugetropft und der Reaktionsansatz über Nacht bei RT nachrühren gelassen.

Zur Suspension wurden 2ml 5N KOH gegeben und anschließend mit DCM extrahiert.

25 Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und einengt.

Die Aufreinigung erfolgte Säulenchromatographisch (Laufmittel: Essigester/Methanol: 20 : 1)

Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

5 Synthesevorschrift für die automatisierte Synthese

In einem trockenen Gewindeglas mit Septumkappe werden bei RT eine Lösung des Amins (100µmol, 1 ml, 0,1 M in Pyridin) vorgelegt und mit 100µmol Triethylamin-Lösung (versetzt mit DMAP: 1 mg/10ml Lösung) (100 µmol, 1ml, 0,1 M in Pyridin) sowie mit Säurechlorid-Derivat (300 µmol, 1 ml, 0,3 M in Pyridin) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 24h bei RT gerührt. Anschließend wurden bei RT 3 ml Dichlormethan zugegeben und mit 9,5%iger NaHCO₃-Lösung (1 ml) versetzt. Die Lösung wurde 30 min. durchmischt.

Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM (2 ml) versetzt und 15 min. im Spinreaktor intensiv durchmischt. Nach dem Zentrifugieren wurde die organische Phase abgetrennt und mit der ersten Fraktion vereinigt. Die wäßrige Phase wurde analog ein zweites Mal mit DCM extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten, organischen Phasen über eine MgSO₄-Kartusche getrocknet und eingeeengt.

Es wurden so die folgenden Beispiele synthetisiert. Die Analytik erfolgte über HPLC-MS (ESI). In allen hier aufgeführten Fällen wurde die Masse als M + 1 gefunden:

Nr.	Name	Masse
176	N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(4-methoxybenzyl)acetamid	394,26
177	N-(1-(1H-indol-3-yl)propan-2-yl)-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)acetamid (polareres Diastereomer)	431,29
178	N-(1-(1H-indol-3-yl)propan-2-yl)-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)acetamid (unpolareres Diastereomer)	431,29
179	N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(4-fluorbenzyl)acetamid	382,24
180	N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-phenylbutyramid	378,27
181	N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)butyramid	445,31
182	N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)acetamid	417,28
183	Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid	392,19

184	1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentancarbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid	438,24
185	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-4-propyl-benzamid	384,22
186	3-Cyano-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid	367,17
187	3-Chlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid	370,18
188	5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid	406,15
189	3,4-Dichlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid	404,14
190	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-3-fluor-5-trifluormethyl-benzamid	422,20
191	5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl)-cyclohexyl]-amid	424,14
192	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-4-fluor-3-trifluormethyl-benzamid	428,15
193	Thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid	348,13
194	3,5-Dichlor-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid	410,10
195	5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid	412,10
196	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2,4,5-trifluor-benzamid	390,19
197	3-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid	414,13
198	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-4-methyl-benzamid	356,19
199	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-3-methoxy-benzamid	372,19
200	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-3,3-dimethyl-butylamid	336,22
201	2-tert-Butyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid	402,25
202	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-2,4-dimethoxy-benzamid	402,20
203	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-3-trifluormethyl-benzamid	404,21
204	N-[4-(Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl)-cyclohexyl]-3,5-difluor-benzamid	390,19
205	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-fluor-5-trifluormethyl-benzamid	422,20
206	2-(4-Chlor-phenyl)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid	384,20
207	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-2-methoxy-benzamid	372,19

208	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-2-methylsulfanyl-nicotinamid	389,16
209	3,4-Dichlor-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid	422,13
210	N-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-4-fluor-3-trifluormethyl-benzamid (polareres Diastereomer)	450,23
211	5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid	424,14
212	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-3,4,5-trimethoxy-benzamid	432,21
213	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-2-ethylsulfanyl-nicotinamid	403,18
214	2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid	416,25
215	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-phenoxy-propionamid (unpolareres Diastereomer)	398,24
216	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2,4-dimethoxy-benzamid	396,24
217	4-tert-Butyl-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid	392,28
218	2-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-nicotinamid	485,14
219	2-(4-Chlor-phenyl)-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid	390,15
220	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-2-p-tolyloxy-nicotinamid	449,21
221	3-Chlor-4-(propan-2-sulfonyl)-thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid	488,10
222	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-phenoxy-propionamid (polareres Diastereomer)	398,24
223	2-tert-Butyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid	396,29
224	5-Methyl-isoxazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid	347,17
225	5-Brom-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-nicotinamid	421,08
226	Naphthyl-1-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid	386,24
227	N-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-4-fluor-3-trifluormethyl-benzamid (unpolareres Diastereomer)	450,23

228	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-3,3-dimethyl-butynamid (polareres Diastereomer)	330,27
229	5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino- thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid	456,16
230	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid	380,25
231	Benzo[b]thiophen-2-carbonsäure-[4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]- cyclohexyl]-amid	410,18
232	5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl- methyl)-cyclohexyl]-amid	450,21
233	4-(4-Chlor-benzenesulfonyl)-3-methyl-thiophen-2-carbonsäure-[4- (dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid	530,15
234	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-phenyl-butynamid (unpolareres Diastereomer)	378,27
235	5-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-nicotinamid	415,13
236	Adamantan-1-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]- amid	394,30
237	2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)- cyclohexyl]-amid	419,20
238	4-Methyl-2-phenyl-thiazol-5-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)- cyclohexyl]-amid	433,22
239	2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-thiazol-4-carbonsäure-[4-(dimethylamino- thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid	467,17
240	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-phenyl-acetamid	368,23
241	3-Chlor-N-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-benzamid	398,21
242	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-4-methyl-benzamid	350,24
243	3,5-Dichlor-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}- benzamid	422,13
244	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2,3,6-trifluor-benzamid	390,19
245	Thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid (unpolareres Diastereomer)	342,18
246	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-3,3-dimethyl-butynamid (unpolareres Diastereomer)	330,27
247	2-tert-Butyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl- methyl)-cyclohexyl]-amid	396,29
248	N-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-3-methyl-benzamid	378,27
249	Thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid	342,18

	(polareres Diastereomer)	
250	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-phenyl-butyramid (polareres Diastereomer)	378,27
251	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl- butyramid	348,26
252	3-Chlor-4-methanesulfonyl-thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino- phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid	454,12
253	4-(4-Chlor-benzenesulfonyl)-3-methyl-thiophen-2-carbonsäure-[4- (dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid	530,15
254	2-Benzyloxy-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid	380,25
255	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-thiophen-2-yl-acetamid	356,19
256	4-Methyl-2-phenyl-thiazol-5-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)- methyl]-cyclohexyl}-amid	451,21
257	2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]- nicotinamid	469,16
258	N-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-4-fluor-benzamid	382,24
259	5-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-nicotinamid	415,13
260	4-Brom-2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino- thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid	452,12
261	3-Cyano-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid	361,22
262	N-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-fluor-benzamid	372,20
263	3-Brom-N-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid	432,12
264	2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]- cyclohexyl}-amid	437,19
265	2,5-Dimethyl-furan-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]- cyclohexyl}-amid	372,22
266	2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)- methyl]-cyclohexyl}-amid	434,24
267	5-Pyridin-2-yl-thiophen-2-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)- methyl]-cyclohexyl}-amid	437,19
268	4-Brom-2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino- phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid	446,17
269	3-Chlor-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-fluor- benzamid	406,16
270	3,4-Dichlor-N-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}- benzamid	422,13

271	N-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2,4,5-trifluor-benzamid	408,18
272	Cyclohexancarbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid	342,27
273	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-phenyl-butyramid	396,26
274	2-(4-Chlor-phenyl)-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid	402,19
275	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-3-nitro-benzamid	381,21
276	N-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-2,5-difluor-benzamid	400,23
277	3-Brom-N-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-benzamid	442,16
278	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2,6-difluor-benzamid	390,19
279	2,5-Dimethyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid	354,23
280	3-Chlor-N-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-fluor-benzamid	406,16
281	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-5-fluor-2-trifluormethyl-benzamid	422,20
282	5-Methyl-isoxazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid	341,21
283	2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-4-methyl-thiazol-5-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid	481,19
284	2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid	400,19
285	5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-furan-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid	468,20
286	2-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid	414,13
287	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2,6-dimethoxy-benzamid	396,24
288	Cyclopentancarbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid	328,25
289	2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-thiazol-4-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid	461,21
290	Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid	412,17
291	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-thiophen-2-yl-acetamid	376,16
292	Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid	406,21

293	5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid	420,16
294	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3,4-difluor-benzamid (unpolareres Diastereomer)	386,22
295	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-3,3-dimethyl-butylamid	362,27
296	2-Brom-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid	434,10
297	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2,2-diphenyl-acetamid	446,24
298	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3,3-dimethyl-butylamid	344,28
299	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-methylsulfanyl-nicotinamid	397,22
300	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2,6-dimethoxy-benzamid	416,21
301	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3,3-dimethyl-butylamid	350,24
302	Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid	412,16
303	5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid	438,15
304	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-phenoxy-propionamid	400,22
305	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-methoxy-benzamid	386,20
306	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-phenyl-acetamid	364,25
307	3-Brom-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid	434,10
308	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3-fluor-5-trifluormethyl-benzamid	442,17
309	N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-3,3-dimethyl-butylamid	378,24
310	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-ethylsulfanyl-nicotinamid	411,23
311	2-(4-Chlor-phenyl)-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-	404,17

	cyclohexylmethyl]-acetamid	
312	N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2,2-diphenyl-acetamid	474,24
313	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2,6-difluor-benzamid	392,17
314	Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid	424,20
315	N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methylsulfanyl-nicotinamid	431,18
316	N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-thiophen-2-yl-acetamid	404,17
317	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-methyl-benzamid (unpolareres Diastereomer)	364,25
318	1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentan-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid	452,26
319	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenyl-acetamid (polareres Diastereomer)	382,24
320	N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-(3-methoxy-phenyl)-acetamid	428,22
321	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-phenyl-butyramid	392,28
322	N-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-3,3-dimethyl-butyramid	362,27
323	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-phenoxy-propionamid	394,26
324	2-(4-Chlor-phenyl)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-acetamid	398,21
325	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-methyl-benzamid (polareres Diastereomer)	364,25
326	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3-trifluormethyl-benzamid (unpolareres Diastereomer)	418,22
327	1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentan-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid	470,25
328	Thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid	356,19
329	3,5-Dichlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid	418,16
330	2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-	464,22

	methyl]-cyclohexylmethyl}-amid	
331	3-Chlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid	384,20
332	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenoxy-propionamid (polareres Diastereomer)	412,25
333	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3-trifluormethyl-benzamid (polareres Diastereomer)	418,22
334	Thiophen-2-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid (polareres Diastereomer)	374,18
335	2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid	433,22
336	Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid (unpolareres Diastereomer)	440,17
337	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-p-tolyloxy-nicotinamid	475,26
338	2,4,6-Trichlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid	452,12
339	1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentan-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid	452,26
340	Thiophen-2-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid (unpolareres Diastereomer)	374,18
341	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenoxy-propionamid (unpolareres Diastereomer)	412,25
342	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methyl-butynamid (polareres Diastereomer)	348,26
343	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-thiophen-2-yl-acetamid	388,20
344	Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid	424,20
345	2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid	430,26
346	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenoxy-propionamid	412,25
347	3-Cyano-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid	381,19
348	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenyl-acetamid (unpolareres Diastereomer)	382,24

349	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-(3-methoxy-phenyl)-acetamid	394,26
350	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-fluor-3-trifluormethyl-benzamid	454,20
351	N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-ethylsulfanyl-nicotinamid	445,20
352	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-p-tolyloxy-nicotinamid (polareres Diastereomer)	463,23
353	2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid	448,25
354	2-Chlor-N-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-benzamid	418,16
355	2-Chlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-nicotinamid	385,19
356	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-4-propyl-benzamid	398,24
357	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3,4-difluor-benzamid (polareres Diastereomer)	386,22
358	3-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid	428,15
359	N-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-thiophen-2-yl-acetamid	388,20
360	2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-nicotinamid (unpolareres Diastereomer)	477,22
361	2,4-Dichlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid	418,16
362	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3-methyl-benzamid	364,25
363	2-Brom-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-benzamid	446,14
364	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-3-trifluormethyl-benzamid	436,21
365	2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid	451,21
366	2-tert-Butyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid	416,26
367	3-Chlor-4-(propan-2-sulfonyl)-thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid	502,12
368	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methoxy-benzamid	398,24

369	N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-3-trifluormethyl-benzamid	452,18
370	1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentan-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid	470,25
371	3,5-Dichlor-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-benzamid	436,15
372	Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid (polareres Diastereomer)	440,17
373	2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure {4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid	448,25
374	2-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-nicotinamid	493,20
375	4-Brom-2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid	466,14
376	5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid	438,15
378	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methyl-butyramid (unpolareres Diastereomer)	348,26
379	5-Methyl-isoxazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid	355,23
380	Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-amid	434,24
381	N-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methylsulfanyl-nicotinamid	415,21
382	N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-p-tolyloxy-nicotinamid	491,23
383	2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-nicotinamid (polareres Diastereomer)	477,22
384	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methyl-benzamid	382,24
385	5-Methyl-isoxazol-3-carbonsäure-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid	389,19
386	5-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-nicotinamid	429,14
387	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-methyl-butyramid	330,27
388	N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-ethylsulfanyl-nicotinamid	429,22

389	N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-p-tolyloxy-nicotinamid (unpolareres Diastereomer)	463,23
390	4-Brom-2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid	460,18
391	N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenoxy-propionamid	428,22
392	N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3,5-dinitro-benzamid	440,21
393	N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-3-methoxy-benzamid	414,21
394	2-Brom-N-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-benzamid	462,11
395	2-Brom-N-(2-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid	476,12
396	2-Brom-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid	460,15
397	3-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid (polareres Diastereomer)	398,21
398	3-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid (unpolareres Diastereomer)	398,21
399	3-Chlor-N-(2-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid	432,17
400	3-Chlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid (unpolareres Diastereomer)	416,20
401	3-Chlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid (polareres Diastereomer)	416,20
402	2-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid	398,21
403	2-Chlor-N-(2-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid	432,17
404	2-Chlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid	416,20
405	4-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid	398,21
406	4-Chlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid	416,20
407	N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-4-fluor-benzamid	382,24
408	N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-4-fluor-benzamid	416,20

409	N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-4-fluor-benzamid	400,23
410	N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-fluor-benzamid	382,24
411	N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-fluor-benzamid	400,23
412	N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3-methyl-benzamid	396,26
413	2,6-Dichlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid	432,17
414	N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-methoxy-benzamid	394,26
415	N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-methoxy-benzamid	412,25
416	3,4-Dichlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid	432,17
417	N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-methyl-benzamid (polareres Diastereomer)	378,27
418	N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-methyl-benzamid (unpolareres Diastereomer)	378,27
419	N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-methyl-benzamid	412,23
420	N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-methyl-benzamid	396,26
421	4-Cyano-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid	389,25
422	3-Chlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid	416,20
423	3-Chlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid (unpolareres Diastereomer)	416,20
424	3-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid	404,17
425	2-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid	404,17
426	N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-4-fluor-benzamid	388,20
427	N-(2-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-fluor-benzamid	400,23

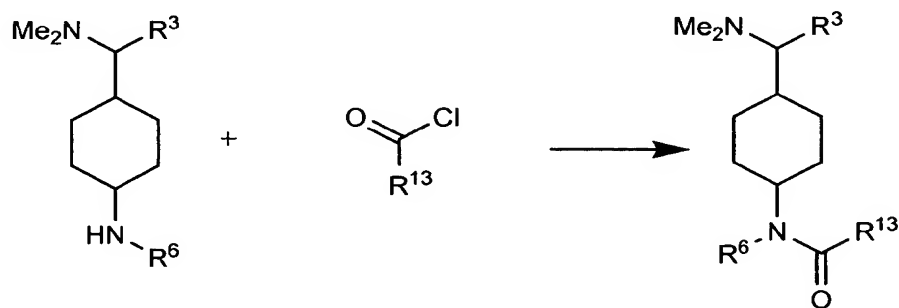
428	N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-fluor-benzamid	388,20
429	N-(2-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3-methyl-benzamid	396,26
430	N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-3-methyl-benzamid	384,22
431	2,6-Dichlor-N-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid	438,13
432	N-(2-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-methoxy-benzamid	412,25
433	N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-3,5-difluor-benzamid	400,23
434	N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3,5-difluor-benzamid	434,19
435	N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3,5-difluor-benzamid	418,22
436	N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2,4-difluor-benzamid	434,19
437	2,4-Dichlor-N-(2-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-5-fluor-benzamid	484,13
438	2,4-Dichlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-5-fluor-benzamid (polareres Diastereomer)	468,15
439	2,4-Dichlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-5-fluor-benzamid (unpolareres Diastereomer)	468,15
440	2,4-Dichlor-N-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-5-fluor-benzamid	456,12
441	2-Chlor-N-(2-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-nicotinamid	433,17
442	Naphthalen-2-carbonsäure (2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-amid	432,26
443	N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-4-propyl-benzamid	412,25
444	N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-3,4-difluor-benzamid	400,23
445	N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3,4-difluor-benzamid	434,19

446	N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-3,4-difluor-benzamid	406,19
447	N-(2-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3-methoxy-benzamid	412,25
448	N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2,2-diphenyl-acetamid	454,30
449	1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentan-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid	466,28
450	2-Benzyl-oxy-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-acetamid	408,28
451	N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-phenyl-acetamid	378,27
452	Thiophen-2-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid	370,21
453	N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-(3-methoxy-phenyl)-acetamid	426,27
454	N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-(3-methoxy-phenyl)-acetamid	414,23
455	N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-phenyl-butyramid	440,26
456	N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-phenyl-butyramid	412,25
457	Benzo[b]thiophen-2-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid	420,22
458	N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-4-nitro-benzamid	409,24
459	3-Brom-N-(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid	460,15
460	N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2,3,4,5,6-pentafluor-benzamid	454,20
461	N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2,6-difluor-benzamid	400,23
462	N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2,6-difluor-benzamid	418,22
463	2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid	447,23
464	2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-amid	465,22

465	Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid	426,18
466	N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-methylsulfanyl-nicotinamid	411,23
467	2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid	444,28
468	2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-thiazol-4-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid	489,24
469	3-(2,6-Dichlor-phenyl)-5-methyl-isoxazol-4-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid	519,15
470	2-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-nicotinamid (polareres Diastereomer)	507,21
471	2-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-nicotinamid (unpolareres Diastereomer)	507,21
472	Benzo[1,2,3]thiadiazol-5-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid	422,21
473	5-Brom-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-nicotinamid	443,16
474	5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid	434,18
475	5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-amid	452,17
476	5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{2-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid	462,21
477	3-Cyano-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid	389,25
478	N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2,4-dimethoxy-benzamid	424,27
479	2-Chlor-N-((4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)benzamid	384,20
480	N-((4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-4-fluorbenzamid	368,23
481	N-(2-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)ethyl)-4-fluorbenzamid	382,24
482	N-((4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-2-fluorbenzamid	368,23
483	N-((4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-3-methylbenzamid	364,25
484	N-((4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-2-methoxybenzamid	380,25
485	N-(2-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)ethyl)-3,5-dimethoxybenzamid	424,27
486	N-((4-((Dimethylamino)(3-fluorphenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-2,6-	428,25

	dimethoxybenzamid	
487	N-((4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-2,4-difluorbenzamid	386,22
488	N-((4-((Dimethylamino)(thiophen-2-yl)methyl)cyclohexyl)methyl)-3-methoxybenzamid	386,20
489	N-((4-((Dimethylamino)(thiophen-2-yl)methyl)cyclohexyl)methyl)-3,4,5-trimethoxybenzamid	446,22
497	3-Thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonsäure [4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid	410,18
498	3-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonsäure {2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid	370,24
499	3-Phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonsäure {4-[dimethylamino-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid	422,21
500	3-Cyclopropylmethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonsäure {4-[dimethylamino-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid	400,23
501	3-Methoxymethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonsäure {2-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid	428,28

Amidierung der sekundären Amine ($R^1 = (CH_2)_nNR^6R^7$, $R^7 = COR^{13}$)



5

N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(3-phenylpropyl)acetamid Hydrochlorid ($R^3 = \text{Phenyl}$)

Das Amin **85** (1,1g, 3,1 mmol) wurde in wasserfreiem Pyridin (20 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit Acetanhydrid (3,2g, 31,4 mmol) versetzt. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht bei RT gerührt. Zum Entfernen des überschüssigen Acetanhydrids wurde der Reaktionsansatz mit Toluol (20 ml) versetzt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Dieser Vorgang wurde noch zweimal wiederholt. Der Rückstand wurde

10

mit 1 N NaOH versetzt und das Produkt mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über Na₂SO₄ am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: Diethylether)

- 5 Das Produkt wurde in Methylethylketon (3 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-phenylacetamid

10 **Hydrochlorid 96 (R³ = Phenyl)**

- Das Amin **92** (0,9g, 2,9 mmol) wurde in wasserfreiem Pyridin (20 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit Acetanhydrid (2,98 g, 29,2 mmol) versetzt. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht bei RT gerührt. Zum Entfernen des überschüssigen Acetanhydrids wurde der Reaktionsansatz mit Toluol (20 ml) versetzt
- 15 und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Dieser Vorgang wurde noch zweimal wiederholt. Der Rückstand wurde mit 1 N NaOH versetzt und das Produkt mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über Na₂SO₄ am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch (Laufmittel: Essigester/Methanol: 20 : 1)
- 20 Das Produkt wurde in Methylethylketon (5 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.
- ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) 23,20; 25,16; 25,89; 25,58; 25,64; 31,45; 37,09; 42,93; 52,97; 68,87; 127,93; 128,73; 129,17 ; 129,81; 130,08; 130,92; 140,02; 168,62.

25

N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(4-phenylbutyl)propionamid Hydrochlorid 97 (R³ = Phenyl)

- Das Amin **87** (0,49g, 1,3 mmol) wurde in DCM (1 ml) gelöst, mit Triethylamin (0,27g, 2,7 mmol) und einer Spatelspitze DMAP versetzt und auf -10°C abgekühlt. Das in
- 30 DCM (2 ml) gelöste Propionylchlorid (0,19g, 2,7 mmol) wurde zugegeben und der Reaktionsansatz 5 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde KOH (5 N, 2 ml) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit je 5 ml

Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Diethylether/Methanol: 40 : 1) aufgereinigt.

Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/
5 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(4-phenylbutyl)acetamid Hydrochlorid 98 (R³ = Phenyl)

10 Das Amin 87 (0,50g, 1,4 mmol) wurde in DCM (1 ml) gelöst, mit Triethylamin (0,28g, 2,8 mmol) und einer Spatelspitze DMAP versetzt und auf -10°C abgekühlt. Das in DCM (2 ml) gelöste Acetylchlorid (0,16g, 2,1 mmol) wurde zugegeben und der Reaktionsansatz 5 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde KOH (5 N, 2 ml) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit je 5 ml
15 DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Diethylether/Methanol: 20 : 1) aufgereinigt.

Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/
20 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(4-methoxyphenyl)acetamid Hydrochlorid 99 (R³ = Phenyl)

25 Das Amin 89 (0,68g, 2,0 mmol) wurde in DCM (2 ml) gelöst, mit Triethylamin (0,41g, 4,0 mmol) und einer Spatelspitze DMAP versetzt und auf -10°C abgekühlt. Das in DCM (2 ml) gelöste Acetylchlorid (0,24g, 3,0 mmol) wurde zugegeben und der Reaktionsansatz 5 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde KOH (5 N, 2 ml) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit je 5 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-
30 Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Diethylether/Methanol: 20: 1) aufgereinigt.

Das Produkt wurde in Methylethylketon (4 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/
1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) 21,21; 23,16; 23,64; 23,77; 24,01; 29,65; 35,24; 41,02; 50,71; 53,27; 67,02; 112,32; 126,83; 127,53; 128,95; 130,65; 156,49; 167,10.

N-Benzyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)acetamid

5 **Hydrochlorid 100 (R³ = Phenyl)**

Das Amin **86** (0,9g, 2,8 mmol) wurde in wasserfreiem Pyridin (18 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit Acetanhydrid (2,85 g, 27,9 mmol) versetzt. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht bei RT gerührt. Zum Entfernen des überschüssigen Acetanhydrids wurde der Reaktionsansatz mit Toluol (20 ml) versetzt
10 und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Dieser Vorgang wurde noch zweimal wiederholt. Der Rückstand wurde mit 1 N NaOH versetzt und das Produkt mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über Na₂SO₄ am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch (Laufmittel: Essigester/Methanol: 20 : 1)

15 Das Produkt wurde in Methylethylketon (5 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

N-Benzyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-2-ethylbutanamid

20 **Hydrochlorid 101 (R³ = Phenyl)**

Das Amin **86** (0,5g, 1,6 mmol) wurde in DCM (1,6 ml) gelöst, mit Triethylamin (0,31g, 3,1 mmol) und einer Spatelspitze DMAP versetzt und auf -10°C abgekühlt. Das in DCM (2,8 ml) gelöste 2-Ethylbutyrylchlorid (0,31g, 2,3 mmol) wurde zugegeben und der Reaktionsansatz 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde KOH (5 N, 10 ml)
25 zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit je 5 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Diethylether) aufgereinigt.

Das Produkt wurde in Methylethylketon (3 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/
30 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

N-Benzyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)butyramid

Hydrochlorid 102 (R³ = Phenyl)

Das Amin **86** (0,5g, 1,6 mmol) wurde in DCM (1,6 ml) gelöst, mit Triethylamin (0,31g, 3,1 mmol) und einer Spatelspitze DMAP versetzt und auf -10°C abgekühlt. Das in DCM (2,8 ml) gelöste Buttersäurechlorid (0,25g, 2,3 mmol) wurde zugegeben und der Reaktionsansatz 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde KOH (5 N, 10 ml) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit je 5 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Diethylether) aufgereinigt.

Das Produkt wurde in Methylethylketon (3 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

N-Benzyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-4-fluorbenzamid Hydrochlorid 103 (R³ = Phenyl)

Das Amin **86** (0,5g, 1,6 mmol) wurde in DCM (1,6 ml) gelöst, mit Triethylamin (0,31g, 3,1 mmol) und einer Spatelspitze DMAP versetzt und auf -10°C abgekühlt. Das in DCM (2,8 ml) gelöste 4-Fluorbenzoylchlorid (0,37g, 2,3 mmol) wurde zugegeben und der Reaktionsansatz 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde KOH (5 N, 10 ml) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit je 5 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Diethylether) aufgereinigt.

Das Produkt wurde in Methylethylketon (4 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

N-Benzyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzamid Hydrochlorid 104 (R³ = Phenyl)

Das Amin **86** (0,5g, 1,6 mmol) wurde in DCM (1,6 ml) gelöst, mit Triethylamin (0,31g, 3,1 mmol) und einer Spatelspitze DMAP versetzt und auf -10°C abgekühlt. Das in DCM (2,8 ml) gelöste Benzoylchlorid (0,33g, 2,3 mmol) wurde zugegeben und der Reaktionsansatz 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde KOH (5 N, 10 ml) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit je 5 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-

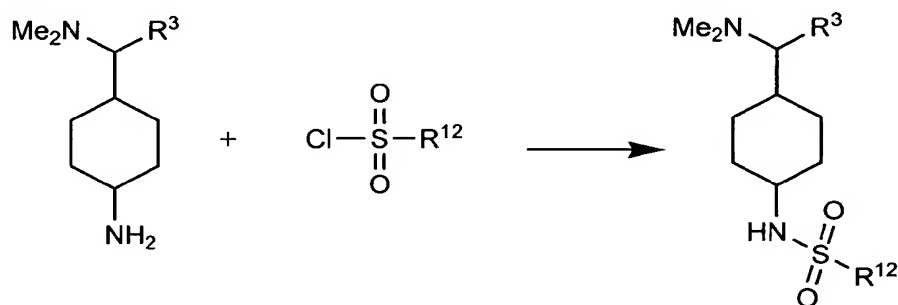
Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Diethylether) aufgereinigt.

Das Produkt wurde in Methylethylketon (5 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-2-ethyl-N-phenylbutanamid Hydrochlorid 105 ($\text{R}^3 = \text{Phenyl}$)

Das Amin **92** (0,55g, 1,8 mmol) wurde in DCM (1,8 ml) gelöst, mit Triethylamin (0,36g, 3,6 mmol) und einer Spatelspitze DMAP versetzt und auf -10°C abgekühlt. Das in DCM (3,2 ml) gelöste 2-Ethylbutyrylchlorid (0,36g, 2,7 mmol) wurde zugegeben und der Reaktionsansatz 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde KOH (5 N, 10 ml) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit je 5 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde über präparative HPLC aufgereinigt.

Sulfonylierung der primären Amine ($\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_n\text{NHSO}_2\text{R}^{12}$)



4-Chlor-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzolsulfonamid Hydrochlorid 106 ($\text{R}^3 = \text{Phenyl}$)

Das Amin **17** (0,24g, 1 mmol) wurde in DCM (6,9 ml) gelöst und zunächst mit Triethylamin (0,13g, 1,2 mmol) und dann mit 4-Chlorbenzolsulfonsäurechlorid (0,44g, 2,1 mmol) versetzt und 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde zunächst mit Wasser hydrolysiert und anschließend mit Na_2CO_3 -Lösung

alkalisch gestellt. Das Produkt wurde mit DCM extrahiert, getrocknet über Na₂SO₄ und eingeengt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (Essigester/Methanol 20:1)

Das Produkt wurde in Methylethylketon (5 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/
1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man ein rotbraunes Harz, das im Vakuum getrocknet wurden.

N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-4-methoxybenzolsulfonamid Hydrochlorid 107 (R³ = Phenyl)

Das Amin **17** (0,24g, 1 mmol) wurde in DCM (6,9 ml) gelöst und zunächst mit Triethylamin (0,13g, 1,2 mmol) und dann mit 4-Methoxybenzolsulfonsäurechlorid (0,43g, 2,1 mmol) versetzt und 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde zunächst mit Wasser hydrolysiert und anschließend mit Na₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt. Das Produkt wurde mit DCM extrahiert, getrocknet über Na₂SO₄ und eingeengt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (Essigester/Methanol 20:1)

Das Produkt wurde in Methylethylketon (5 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man ein rotbraunes Harz, das im Vakuum getrocknet wurden.

4-tert-Butyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzolsulfonamid Hydrochlorid 108 (R³ = Phenyl)

Das Amin **17** (0,24g, 1 mmol) wurde in DCM (6,9 ml) gelöst und zunächst mit Triethylamin (0,13g, 1,2 mmol) und dann mit 4-tert-Butylbenzolsulfonsäurechlorid (0,48g, 2,1 mmol) versetzt und 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde zunächst mit Wasser hydrolysiert und anschließend mit Na₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt. Das Produkt wurde mit DCM extrahiert, getrocknet über Na₂SO₄ und eingeengt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (Essigester/Methanol 20:1)

Das Produkt wurde in Methylethylketon (5 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

**N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-2-nitrobenzolsulfonamid
Hydrochlorid 109 (R^3 = Phenyl)**

Das Amin 17 (0,24g, 1 mmol) wurde in DCM (6,9 ml) gelöst und zunächst mit
5 Triethylamin (0,13g, 1,2 mmol) und dann mit 2-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid (0,46g,
2,1 mmol) versetzt und 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion
wurde zunächst mit Wasser hydrolysiert und anschließend mit Na_2CO_3 -Lösung
alkalisch gestellt. Das Produkt wurde mit DCM extrahiert, getrocknet über Na_2SO_4
und eingeengt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch
10 (Essigester/Methanol 20:1)

Das Produkt wurde in Methylethylketon (5 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/
1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und
waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

**N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzolsulfonamid
Hydrochlorid 110 (R^3 = Phenyl)**

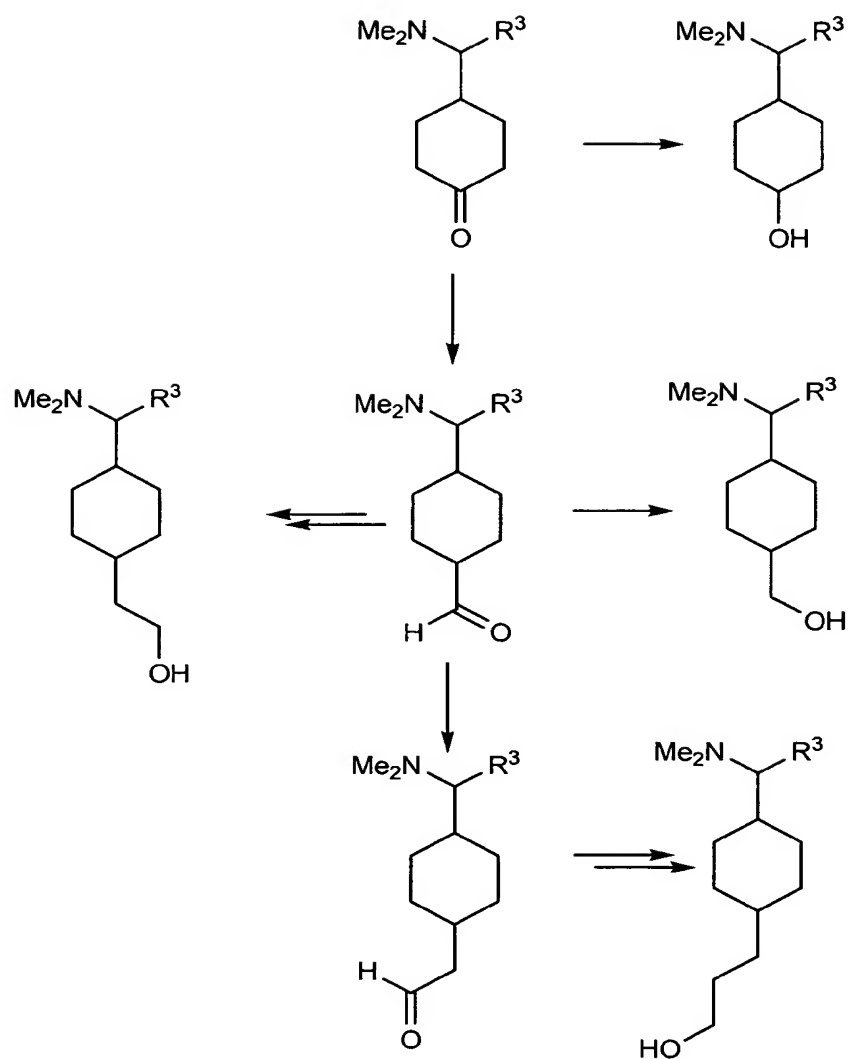
Das Amin 17 (0,24g, 1 mmol) wurde in DCM (6,9 ml) gelöst und zunächst mit
Triethylamin (0,13g, 1,2 mmol) und dann mit Benzolsulfonsäurechlorid (0,36g, 2,1
mmol) versetzt und 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion
20 wurde zunächst mit Wasser hydrolysiert und anschließend mit Na_2CO_3 -Lösung
alkalisch gestellt. Das Produkt wurde mit DCM extrahiert, getrocknet über Na_2SO_4
und eingeengt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch
(Essigester/Methanol 20:1)

Das Produkt wurde in Methylethylketon (3 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/
25 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und
waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

**Synthese der Cyclohexanole, Hydroxymethyl-, Hydroxyethyl-, und
Hydroxypropylcyclohexane**

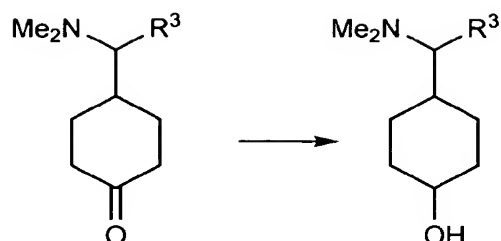
30 Aus den entsprechenden Cyclohexanonen, Cyclohexylaldehyden und
Cyclohexylacetaldehyden erhält man durch Reduktion die entsprechenden Alkohole.

136



5 **Synthese der Cyclohexanole ($\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $n = 0$)**

Die Cyclohexanole wurden durch Reduktion der entsprechend substituierten Cyclohexanone mit Natriumborhydrid dargestellt



4-[Dimethylamino-phenyl-methyl]-cyclohexanol **111** (R^3 = Phenyl)

Zu einer Lösung des Ketons **10** (1,5g, 6,5 mmol) in THF (6,5 ml) tropft man LiAlH_4 (2,8 ml, 6,5 mmol, 2,3 M in THF) so zu, daß das THF gelinde siedet. Nach

vollständiger Zugabe wird 15h bei RT gerührt.

Unter Eisbadkühlung wird der Ansatz mit Wasser (10ml) vorsichtig gequencht. Danach versetzt man den Ansatz mit NaOH-Lsg. (10ml, 5N). Nach 1h Rühren wird über Filtererde abfiltriert und mit Ether nachgewaschen. Es wird 3 x mit 40ml Ether

extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 1,42 g (93%) Öl
 ^{13}C -NMR (CDCl_3): 27,50; 24,73; 35,40; 35,60; 37,71; 41,59 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 71,13; 75,11; 126,90; 127,65; 129,32, 137,14.

4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanol **112** (R^3 = 4-Fluorphenyl)

Das Keton **11** (6,22 g, 25 mmol) wurde in Ethanol (250 ml) gelöst, mit Natriumborhydrid (1,89 g, 50 mmol) versetzt und 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. Vak. eingengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Essigester (3 x 70 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt.

Ausbeute: 5,92 g (94 %), Öl

^{13}C -NMR (CDCl_3): 23,47; 24,73; 27,36; 29,27; 32,28; 35,42; 37,39; 37,97; 41,68; 41,99 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 60,39; 66,91 (CH); 71,04; 74,34; 114,23; 114,44; 130,33; 130,40; 130,48; 132,79; 160,41; 162,83.

4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanol **113** (R^3 = 3-Fluorphenyl)

Das Keton **12** (6,22 g, 25 mmol) wurde in Ethanol (250 ml) gelöst, mit Natriumborhydrid (1,89 g, 50 mmol) versetzt und 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Essigester (3 x 70 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 6,00 g (96 %), Öl

^{13}C -NMR (CDCl_3): 23,46; 24,55; 27,32; 29,12; 32,15; 35,25; 37,77; 41,55; 41,63; 41,89 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 64,06; 66,66; (CH); 70,76; 74,62; 113,42; 113,64; 115,47; 115,68; 124,75; 124,89; 128,70; 128,78; 139,47; 139,52; 161,02; 163,45.

4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanol 114 ($\text{R}^3 = 4\text{-Chlorphenyl}$)

Das Keton **13** (5,84 g, 22 mmol) wurde in Ethanol (200 ml) gelöst, mit Natriumborhydrid (1,66 g, 44 mmol) versetzt und 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Essigester (3 x 70 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 5,89 g (100 %), Öl

^{13}C -NMR (CDCl_3): 23,39; 24,67; 27,26; 29,21; 32,26; 32,42; 35,38; 35,59; 37,29; 37,85; 41,71; 42,03 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 66,86; 71,01; 73,21; 74,45 (CH); 127,69; 130,31; 132,43; 135,26; 135,66.

4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexanol 115 ($\text{R}^3 = 2\text{-Thiophen}$)

Das Keton **14** (5,93 g, 25 mmol) wurde in Ethanol (200 ml) gelöst, mit Natriumborhydrid (1,89 g, 50 mmol) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Essigester (3 x 70 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 5,71 g (95 %), rötliches Öl

^{13}C -NMR (CDCl_3): 24,40; 24,48; 28,50; 28,98; 32,07; 35,26; 35,34; 39,11; 39,76; 41,05; 41,27; 67,12; 68,09; 69,69; 71,06; 123,83; 126,06; 126,35; 126,49; 139,89.

4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexanol 116 (R^3 = Phenethyl)

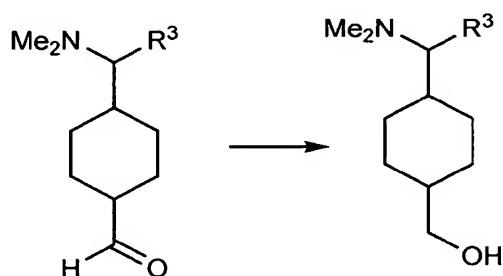
Das Keton **15** (5,7 g, 22 mmol) wurde in Ethanol (200 ml) gelöst, mit Natriumborhydrid (1,66 g, 44 mmol) versetzt und 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Essigester (3 x 70 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 5,56 g (97 %), Öl

^{13}C -NMR (CDCl_3): 24,21; 25,16; 28,48; 29,28; 29,64; 32,68; 35,58; 39,20; 41,23; 41,29; ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 66,68; 67,24; 67,82 (CH); 71,04; 125,57; 128,17; 142,68.

Synthese der Hydroxymethylcyclohexane ($R^1 = (\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $n = 1$)

Die Hydroxymethylcyclohexane wurden durch Reduktion der entsprechenden Cyclohexylaldehyde mit Natriumborhydrid erhalten.

**[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-methanol 117 (R^3 = Phenyl)**

Der Aldehyd **28** (6,13 g, 25 mmol) wurde unter Argon in Ethanol (100 ml), Wasser (50 ml) und 1N NaOH (25 ml, 25 mmol) gelöst und 30 min bei RT gerührt. Dann wurde eine Lösung aus NaBH_4 (1,82 g, 50 mmol) in Wasser (160 ml) langsam zugetropft und der Ansatz über Nacht gerührt. Das Ethanol wurde i. Vak. entfernt, der wässrige Rückstand dreimal mit Essigester (je 100 ml) extrahiert, die organische Phase mit Wasser (100 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 5,86 g (95 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): 28,84; 29,35; 29,50; 30,53; 38,78; 40,69; 41,95 (N(CH₃)₂); 68,39; 75,11; 126,56; 127,33; 129,14; 137,08.

{4-[Dimethylamino-(4-fluorophenyl)-methyl]-cyclohexyl}-methanol 118 (R³ = 4-Fluorophenyl)

Der Aldehyd **31** (6,2 g, 24 mmol) wurde unter Argon in Ethanol (105 ml), Wasser (53 ml) und 1N NaOH (24 ml, 24 mmol) gelöst und 30 min bei RT gerührt. Dann wurde eine Lösung aus NaBH₄ (1,82 g, 48 mmol) in Wasser (158 ml) langsam zugetropft und der Ansatz über Nacht gerührt. Das Ethanol wurde i. Vak. entfernt, der wässrige Rückstand dreimal mit Essigester (je 100 ml) extrahiert, die organische Phase mit Wasser (100 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 5,99 g (94 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): 21,04; 25,56; 25,64; 26,02; 28,63; 29,47; 30,54; 38,95; 40,70; 41,40; 41,97 (N(CH₃)₂); 60,34; 68,39 (CH); 74,80; 114,10; 114,30; 130,33; 130,41; 132,91; 160,31; 162,73.

{4-[Dimethylamino-(3-fluorophenyl)-methyl]-cyclohexyl}-methanol 119 (R³ = 3-Fluorophenyl)

Der Aldehyd **34** (7,11 g, 27 mmol) wurde unter Argon in Ethanol (120 ml), Wasser (60 ml) und 1N NaOH (27 ml, 27 mmol) gelöst und 30 min bei RT gerührt. Dann wurde eine Lösung aus NaBH₄ (2,04 g, 54 mmol) in Wasser (200 ml) langsam zugetropft und der Ansatz über Nacht gerührt. Ethanol wurde i. Vak. entfernt, der wässrige Rückstand dreimal mit Essigester (je 100 ml) extrahiert, die organische Phase mit Wasser (100 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 7,1 g (99 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,32; 25,57; 25,61; 28,71; 29,28, 29,45; 30,46; 37,86; 38,83; 40,70; 41,41; 41,96 (N(CH₃)₂); 65,72; 68,43; 71,20; 75,15; 113,38; 113,59; 115,56; 115,77; 124,89; 128,67; 128,75; 140,09; 140,15; 161,06; 163,50.

{4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-methanol 120 (R³ = 4-Chlorphenyl)

Der Aldehyd **37** (5,59 g, 20 mmol) wurde unter Argon in Ethanol (100 ml), Wasser (50 ml) und 1N NaOH (20 ml, 20 mmol) gelöst und 30 min bei RT gerührt. Dann wurde eine Lösung aus NaBH₄ (1,51 g, 40 mmol) in Wasser (160 ml) langsam zugetropft und der Ansatz über Nacht gerührt. Ethanol wurde i. Vak. entfernt, der wässrige Rückstand dreimal mit Essigester (je 100 ml) extrahiert, die organische Phase mit Wasser (100 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingengt.

Ausbeute: 5,5 g (97 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,24; 25,55; 26,00; 28,61; 29,29; 29,46; 30,51; 37,86; 38,85
40,71; 41,45; 42,03 (N(CH₃)₂); 68,47; 74,92; 127,59; 130,64; 132,28; 135,82.

[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-methanol 121 (R³ = 2-Thiophen)

Der Aldehyd **40** (6,66 g, 26,4 mmol) wurde unter Argon in Ethanol (120 ml), Wasser (60 ml) und 1N NaOH (26,4 ml, 27 mmol) gelöst und 30 min bei RT gerührt. Dann wurde eine Lösung aus NaBH₄ (1,89 g, 50 mmol) in Wasser (200 ml) langsam zugetropft und der Ansatz über Nacht gerührt. Ethanol wurde i. Vak. entfernt, der wässrige Rückstand dreimal mit Essigester (je 100 ml) extrahiert, die organische Phase mit Wasser (100 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingengt.

Ausbeute: 6,56 g (98 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,19; 25,26; 25,92; 26,06; 29,16; 29,78; 30,23; 38,16; 40,56; 40,79; 40,91; 41,21 (N(CH₃)₂); 68,41; 70,07; 123,67; 123,71; 125,95; 126,00; 126,35; 140,03.

[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-methanol 122 (R³ = Phenethyl)

Der Aldehyd **43** (7,20 g, 26 mmol) wurde unter Argon in Ethanol (121 ml), Wasser (61 ml) und 1N NaOH (26 ml, 26 mmol) gelöst und 30 min bei RT gerührt. Dann wurde eine Lösung aus NaBH₄ (1,97 g, 52 mmol) in Wasser (209 ml) langsam zugetropft und der Ansatz über Nacht gerührt. Das Ethanol wurde i. Vak. entfernt, der wässrige Rückstand dreimal mit Essigester (je 100 ml) extrahiert, die organische Phase mit Wasser (100 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingengt.

Ausbeute: 6,99 g (98 %)

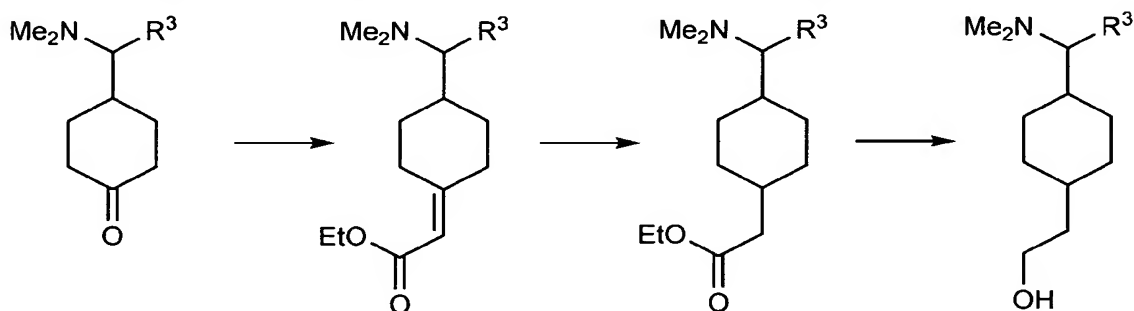
^{13}C -NMR (CDCl_3): 21,03; 25,92; 26,12; 26,63; 29,00; 29,32; 29,60; 29,67; 30,93; 35,45; 38,77; 40,02; 40,56; 41,25 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 60,32; 68,30; 68,43 (CH); 125,44; 128,05; 128,09; 142,67.

5

Synthese der Hydroxymethylcyclohexane ($\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $n = 2$)

Hydroxyethylcyclohexane wurden aus den entsprechenden Cyclohexylessigestern durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid dargestellt. Die Cyclohexylessigester erhält man durch Hydrierung aus den entsprechenden Cyclohexylidenessigestern, die aus den Cyclohexanonen gewonnen werden, in Anwesenheit von Pd/C.

10



[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyliden]-essigsäureethylester 123 ($\text{R}^3 = \text{Phenyl}$)

15

Zu einer Lösung von Phosphonoessigsäure-triethylester (30,26 g, 0,135 mol) in absol. DMF (200 ml) wurde unter Argon Kalium-*tert*-butylat (15,15 g, 0,135 mol) gegeben und 10 min gerührt. Anschließend wurde das Keton **10** (20,82 g, 0,09 mol), gelöst in DMF (200 ml), zugetropft. Nach ca. 20 min fällt ein Feststoff aus. Zur besseren Durchmischung wurde der Ansatz durch Zugabe von DMF (200 ml) verdünnt, 3 h bei RT gerührt und danach auf Eis gegossen. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether (3 x 100 ml) extrahiert, die organische Phase mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:2) gereinigt.

20

25

Ausbeute: 21,83 g (80 %), Öl

^{13}C -NMR (CDCl_3): 25,93; 26,58; 27,09; 29,21; 29,90; 30,32; 30,73; 30,77; 35,38; 35,66; 38,73; (C_4); 40,06; 40,90; 41,19 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 48,78; 65,15; 68,22 (CH); 125,36; 127,99; 128,05; 142,69.

[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-essigsäure-ethylester 124 (R³ = Phenyl)

Der Cyclohexylidenessigester **123** (16,4g, 0,0544 mol) wurde in Methanol (200 ml) gelöst, mit 10%-iger Palladium/Kohle (1,64 g) versetzt und bei 3 bar (RT) 24 h hydriert. Die Pd/C wurde über Kieselgur abgesaugt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in 1N NaOH (100 ml) und Essigester (100 ml) gelöst, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Ausbeute: 15,73 g (95 %), farbloses Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 14,22; 25,41; 25,77; 28,71; 28,88; 30,69; 32,17; 32,84; 35,08; 35,75; 38,26; 38,94; 41,20; 41,98; 42,04 (N(CH₃)₂); 60,01; 71,53; 75,48; 126,73; 126,78; 127,49; 127,57; 129,08; 129,31; 136,23; 137,31; 172,79; 173,30.

2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethanol 125 (R³ = Phenyl)

Der Cyclohexylessigester **124** (9,86 g, 32,4 mmol) und LiAlH₄ (1,25 g, 33 mmol) wurden in absol. THF (200 ml) 7 h unter Rückfluss gekocht. Unter Eisbadkühlung (10 °C) wurde Wasser (50 ml) und 5N NaOH (40 ml) vorsichtig zugetropft, 1 h bei RT gerührt und anschließend über Kieselgur abgesaugt. Der Filtrückstand wurde mit Ether gewaschen, die wässrige Phase mit Ether extrahiert (2 x 50 ml) und die vereinigten organischen Lösungen getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 8,33 g (98 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,33; 25,89; 29,00; 29,06; 30,89; 31,19; 33,00; 33,16; 34,37; 36,14; 36,57; 38,60; 40,18; 41,32; 41,99 (N(CH₃)₂); 60,66; 61,12; 75,60 (CH); 126,69; 126,73; 127,46; 127,53; 127,81; 136,49; 137,41.

{4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyliden}-essigsäure-ethylester 126 (R³ = 4-Fluorphenyl)

Zu einer Lösung von Phosphonoessigsäure-triethylester (26,9 g, 0,12 mol) in absol. DMF (250 ml) wurde unter Argon Kalium-*tert*-butylat (13,46 g, 0,12 mol) gegeben und 10 min gerührt. Anschließend wurde das Keton **11** (19,95 g, 0,08 mol), gelöst in DMF (200 ml), zugetropft. Nach ca. 20 min fällt ein Feststoff aus. Zur besseren Durchmischung wurde der Ansatz durch Zugabe von DMF (200 ml) verdünnt, 3 h bei RT gerührt und danach auf Eis gegossen. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether (3 x 100 ml) extrahiert, die organische Phase mit Wasser und gesättigter

NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:2) gereinigt.

Ausbeute: 19,7 g (77 %), Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 14,18; 28,56; 28,76; 29,69; 30,17; 31,51; 32,24; 37,03; 38,07;
38,11; 41,80; 41,93; 59,34; 73,80; 73,84; 113,12; 114,24; 114,53; 130,35; 130,45;
132,48; 132,65; 160,11; 162,53; 162,59; 163,35; 166,54.

**{4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-essigsäure-ethylester
127 (R³ = 4-Fluorphenyl)**

Der Cyclohexylidenessigester **126** (14,0 g, 0,044 mol) wurde in Methanol (200 ml) gelöst, mit 10%-iger Palladium/Kohle (1,4 g) versetzt und bei 3 bar (RT) 24 h hydriert. Die Pd/C wurde über Kieselgur abgesaugt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in 1N NaOH (100 ml) und EE (100 ml) gelöst, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 136 g (96 %), farbloses Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 14,19; 25,17; 25,72; 28,64; 28,76; 30,65; 32,06; 32,58; 32,77;
35,02; 35,99; 38,39; 38,83; 41,14; 41,93; 59,98; 70,82; 74,70; 114,15; 114,24;
114,43; 130,44; 130,54; 132,00; 133,05; 133,09; 160,10; 163,64; 172,90; 173,19.

2-{4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethanol **128 (R³ = 4-Fluorphenyl)**

Der Cyclohexylessigester **127** (8,26 g, 25,7 mmol) und LiAlH₄ (0,986 g, 26 mmol) wurden in absol. THF (150 ml) 7 h unter Rückfluss gekocht. Unter Eisbadkühlung (10 °C) wurde Wasser (50 ml) und 5N NaOH (25 ml) vorsichtig zugetropft, 1 h bei RT gerührt und anschließend über Kieselgur abgesaugt. Der Filtrerrückstand wurde mit Ether gewaschen, die wässrige Phase mit Ether extrahiert (3 x 50 ml) und die vereinigten organischen Lösungen getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 87,2 g (100 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,11; 25,87; 28,83; 28,97; 30,89; 31,12; 32,94; 33,12; 34,38;
36,43; 36,48; 38,76; 40,15; 41,31; 42,00; 60,63; 61,09; 71,22; 74,87; 114,15; 114,23;
114,42; 114,50; 130,48; 130,58; 132,28; 133,20; 133,24; 160,10; 163,34.

{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyliden}-essigsäure-ethylester 129 ($R^3 = 3\text{-Fluorphenyl}$)

Zu einer Lösung von Phosphonoessigsäure-triethylester (30,26 g, 0,135 mol) in absol. DMF (200 ml) wurde unter Argon Kalium-*tert*-butylat (15,15 g, 0,135 mol) gegeben und 10 min gerührt. Anschließend wurde das Keton **12** (22,43 g, 0,09 mol), gelöst in DMF (200 ml), zugetropft. Nach ca. 20 min fällt ein Feststoff aus. Zur besseren Durchmischung wurde der Ansatz durch Zugabe von DMF (200 ml) verdünnt, 3 h bei RT gerührt und danach auf Eis gegossen. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethyl-ether (3 x 100 ml) extrahiert, die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:2) gereinigt.

Ausbeute: 24,78 g (86 %), Öl

^{13}C -NMR (CDCl_3): 14,36; 28,72; 28,92; 29,90; 30,39; 31,76; 30,06; 32,31; 36,96; 37,13; 38,12; 38,17; 41,91; 42,04 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 59,40; 74,21; 74,25; 113,15; 113,17; 113,53; 113,56; 113,74; 113,77; 115,47; 115,68; 124,78; 128,79; 128,86; 139,59; 139,66; 139,78; 139,83; 161,09; 162,18; 162,22; 163,52; 166,34; 171,55.

{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-essigsäure-ethylester 130 ($R^3 = 3\text{-Fluorphenyl}$)

Der Cyclohexylidenessigester **129** (17,5 g, 0,054 mol) wurde in Methanol (200 ml) gelöst, mit 10%-iger Palladium/Kohle (1,75 g) versetzt und bei 3 bar (RT) 24 h hydriert. Die Pd/C wurde über Kieselgur abgesaugt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in 1N NaOH (100 ml) und EE (100 ml) gelöst, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 15,5 g (90 %), farbloses Öl

^{13}C -NMR (CDCl_3): 14,37; 25,39; 25,82; 28,85; 30,74; 32,23; 32,721; 32,91; 35,17; 38,45; 39,00; 41,27; 41,68; 42,04 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 60,04; 71,24; 75,11; 113,37; 113,42; 113,58; 113,63; 115,55; 115,76; 124,89; 128,65; 128,74; 128,82; 139,12; 139,18; 140,18; 140,24; 161,09; 163,51; 172,64; 172,93.

2-{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethanol 131 ($R^3 = 3\text{-Fluorphenyl}$)

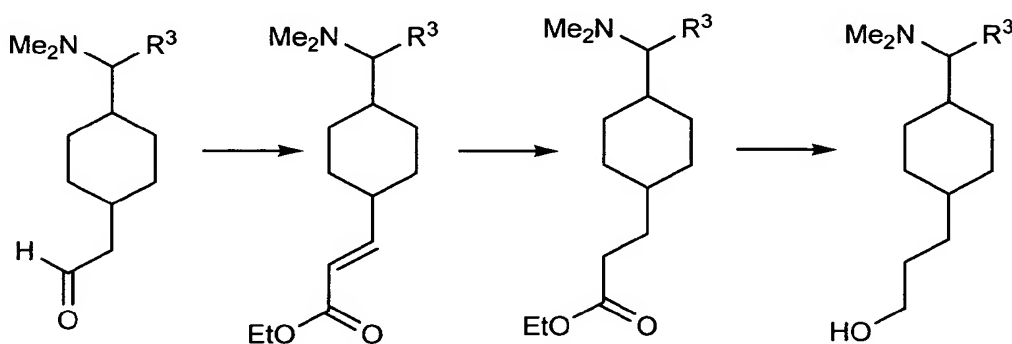
Der Cyclohexylessigester **130** (9,46 g, 29 mmol) und LiAlH_4 (1,13 g, 30 mmol) wurden in absol. THF (150 ml) 7 h unter Rückfluss gekocht. Unter Eisbadkühlung (10 °C) wurde Wasser (50 ml) und 5N NaOH (25 ml) vorsichtig zugetropft, 1 h bei RT gerührt und anschließend über Kieselgur abgesaugt. Der Filtrerrückstand wurde mit Ether gewaschen, die wässrige Phase mit Ether extrahiert (3 x 50 ml) und die vereinigten organischen Lösungen getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 8,0 g (99 %)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 25,37; 25,98; 29,06; 29,14; 30,98; 31,35; 33,08; 33,26; 34,40; 34,55; 36,37; 38,81; 40,28; 40,69; 41,72 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 60,29; 60,76; 61,21; 71,57; 75,27 (CH); 113,36; 113,40; 113,57; 115,60; 115,81; 124,93; 128,65; 128,81; 139,41; 139,47; 140,33; 140,39; 161,09; 163,52.

Synthese der Hydroxypropylcyclohexane ($\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $n = 3$)

Die Hydroxypropylcyclohexane wurden aus den entsprechenden Cyclohexylpropionsäureestern durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid dargestellt. Die beschriebenen Cyclohexylpropionsäureester wurden durch Hydrierung aus den entsprechenden Cyclohexylacrylsäureester in Anwesenheit von Pd/C synthetisiert.



3-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acrylsäure-ethylester **132** ($\text{R}^3 = \text{Phenyl}$)

Zu einer Lösung von Phosphonoessigsäure-triethylester (33,62 g, 0,15 mol) in absol. DMF (250 ml) wurde unter Argon Kalium-*tert*-butylat (16,83 g, 0,15 mol) gegeben und 10 min gerührt. Anschließend wurde der Aldehyd **28** (24,27 g, 0,099 mol), gelöst in DMF (250 ml), zugetropft. Der Ansatz wurde 3 h bei RT gerührt und danach auf Eis gegossen. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether (3 x 200 ml) extrahiert,

die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:2) gereinigt.

Ausbeute: 27,2 g (87 %), Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 14,22; 25,94; 27,92; 28,23; 28,33; 28,65; 30,18; 30,45; 30,60; 31,45; 31,63; 32,15; 33,03; 37,74; 38,10; 38,55; 40,71; 41,04; 41,30; 41,97; 59,67; 60,05; 71,34; 74,89; 75,61; 117,96; 118,97; 120,02; 126,81; 127,55; 137,20; 153,31; 153,90; 155,25; 166,28; 166,99.

3-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-propionsäure-ethylester 133 (R³ = Phenyl)

Der Cyclohexylacrylsäureester **132** (20,9 g, 0,066 mol) wurde in Methanol (150 ml) gelöst, mit 10%-iger Palladium/Kohle (2,0 g) versetzt und bei 3 bar (RT) 24 h hydriert. Die Pd/C wurde über Kieselgur abgesaugt und das Lösungsmittel im

Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 1N NaOH (100 ml) und Essigester (100 ml) gelöst, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 18,6 g (89 %), farbloses Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 14,15; 25,49; 25,79; 28,54; 29,00; 30,84; 31,62; 31,91; 32,15; 32,35; 32,59; 32,76; 34,62; 35,80; 37,18; 37,37; 38,57; 41,14; 41,96; 60,05; 71,33; 75,55; 126,65; 127,43; 127,50; 127,95; 129,06; 129,27; 136,25; 137,40; 173,97.

3-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-propan-1-ol 134 (R³ = Phenyl)

Der Cyclohexylpropionsäureester **133** (9,7 g, 30,5 mmol) und LiAlH₄ (1,18 g, 31 mmol) wurden in absol. THF (150 ml) 7 h unter Rückfluss gekocht. Unter Eisbadkühlung (10 °C) wurde Wasser (50 ml) und 5N NaOH (25 ml) vorsichtig zugetropft, 1 h bei RT gerührt und anschließend über Kieselgur abgesaugt. Der Filtrückstand wurde mit Ether gewaschen, die wässrige Phase mit Ether extrahiert (2 x 50 ml) und die vereinigten organischen Lösungen getrocknet und i. Vak.

eingeengt.

Ausbeute: 8,4 g (100 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,53; 28,91; 29,14; 29,78; 30,14; 31,00; 32,99; 33,16; 33,27; 34,80; 36,02; 37,63; 38,75; 41,20; 42,01; 63,16; 71,55; 75,69; 126,67; 127,46; 129,32; 137,53.

**3-{4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acrylsäure-ethylester
135 (R³ = 4-Fluorphenyl)**

Zu einer Lösung von Phosphonoessigsäure-triethylester (25,1 g, 0,112 mol) in absol.
5 DMF (150 ml) wurde unter Argon Kalium-*tert*-butylat (12,56 g, 0,112 mol) gegeben
und 10 min gerührt. Anschließend wurde der Aldehyd **31** (19,9 g, 0,075 mol), gelöst
in DMF (225 ml), zuge tropft. Der Ansatz wurde 3 h bei RT gerührt und danach auf
Eis gegossen. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether (3 x 200 ml) extrahiert,
10 die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen,
getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch
Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:2) gereinigt.

Ausbeute: 23,7 g (95 %), Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 14,30; 25,78; 26,06; 28,15; 28,32; 28,48; 30,23; 30,48; 31,45;
31,64; 32,32; 37,57; 37,63; 38,28 (C₄); 41,03; 41,80; 41,96 (N(CH₃)₂); 59,62; 60,01;
15 74,64; 74,80; 114,12; 114,29; 117,86; 118,87; 119,94; 130,28; 132,78; 152,84;
153,46; 154,85; 160,31; 162,73; 165,91; 166,61.

**3-{4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-propionsäure-
ethylester 136 (R³ = 4-Fluorphenyl)**

20 Der Cyclohexylacrylsäureester **135** (12,3g, 0,050 mol) wurde in Methanol (100 ml)
gelöst, mit 10%-iger Palladium/Kohle (1,63 g) versetzt und bei 3 bar (RT) 24 h
hydriert. Die Pd/C wurde über Kieselgur abgesaugt und das Lösungsmittel im
Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 1N NaOH (100 ml) und EE (100 ml)
gelöst, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und
25 eingeengt.

Ausbeute: 16,7 g (100 %), farbloses Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 14,32; 25,43; 25,93; 28,67; 28,72; 28,93; 31,00; 32,05; 32,50;
32,70; 32,88; 34,69; 36,26; 38,90 (C₄); 41,24; 42,08 (N(CH₃)₂); 60,11; 70,79 74,87;
114,08; 114,16; 114,27; 130,35; 130,43; 132,03; 133,17; 160,32; 162,74; 173,71.

**3-{4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-propan-1-ol 137 (R³ =
4-Fluorphenyl)**

Der Cyclohexylpropionsäureester **136** (8,08 g, 24,1 mmol) und LiAlH₄ (0,952 g, 25
mmol) wurden in absol. THF (150 ml) 8 h unter Rückfluss gekocht. Unter

Eisbadkühlung (10 °C) wurde Wasser (50 ml) und 5N NaOH (25 ml) vorsichtig zugetropft, 1 h bei RT gerührt und anschließend über Kieselgur abgesaugt. Der Filtrückstand wurde mit Ether gewaschen, die wässrige Phase mit Ether extrahiert (2 x 50 ml) und die vereinigten organischen Lösungen getrocknet und i. Vak.

5 eingeengt.

Ausbeute: 5,62 g (79 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,26; 25,80; 28,83; 30,06; 30,56; 30,92; 32,87; 33,06; 33,21; 34,65; 36,23; 37,56; 38,82 (C₄); 41,20; 41,97 (N(CH₃)₂); 63,00; 70,84; 114,13; 114,20; 130,45; 130,52; 132,11; 133,22; 133,24; 160,45; 162,88.

10 **3-{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acrylsäure-ethylester 138 (R³ = 3-Fluorphenyl)**

Zu einer Lösung von Phosphonoessigsäure-triethylester (24,66 g, 0,11 mol) in absol. DMF (200 ml) wurde unter Argon Kalium-*tert*-butylat (12,34 g, 0,11 mol) gegeben und 10 min gerührt. Anschließend wurde der Aldehyd **34** (19,3 g, 0,073 mol), gelöst in DMF (200 ml), zugetropft. Der Ansatz wurde 3 h bei RT gerührt und danach auf Eis gegossen. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether (3 x 200 ml) extrahiert, die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch

20 Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:2) gereinigt.

Ausbeute: 21,9 g (90 %), Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 14,26; 25,82; 28,28; 28,49; 30,09; 30,35; 31,38; 31,56; 32,07; 35,80; 37,54; 38,12; 40,68; 41,05; 41,31; 41,98; 59,75; 60,14; 75,07; 113,57; 113,84; 115,67; 115,94; 118,02; 119,04; 120,12; 125,03; 128,88; 140,13; 153,18; 153,80; 155,20; 160,92; 164,17; 167,03.

25 **3-{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-propionsäure-ethylester 139 (R³ = 3-Fluorphenyl)**

Der Cyclohexylacrylsäureester **138** (14,98 g, 0,045 mol) wurde in Methanol (100 ml) gelöst, mit 10%-iger Palladium/Kohle (1,5 g) versetzt und bei 3 bar (RT) 24 h hydriert. Die Pd/C wurde über Kieselgur abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 1N NaOH (100 ml) und EE (100 ml) gelöst, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt.

30

Ausbeute: 14,3 g (95 %), farbloses Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 14,18; 25,36; 25,72; 28,55; 28,86; 30,77; 31,94; 32,14; 32,38; 32,54; 32,73; 34,58; 35,94; 37,38; 38,64; 41,16; 41,98; 60,12; 71,08; 75,19; 113,41; 113,68; 115,64; 115,91; 125,03; 128,75; 128,86; 140,40; 160,86; 164,11; 174,02.

5

3-{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-propan-1-ol 140 (R³ = 3-Fluorphenyl)

Der Cyclohexylpropionsäureester **139** (8,51 g, 25 mmol) und LiAlH₄ (0,986 g, 26 mmol) wurden in absol. THF (150 ml) 7 h unter Rückfluss gekocht. Unter

10 Eisbadkühlung (10 °C) wurde Wasser (50 ml) und 5N NaOH (25 ml) vorsichtig zugetropft, 1 h bei RT gerührt und anschließend über Kieselgur abgesaugt. Der Filtrückstand wurde mit Ether gewaschen, die wässrige Phase mit Ether extrahiert (2 x 50 ml) und die vereinigten organischen Lösungen getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

15 Ausbeute: 7,33 g (100 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,43; 25,57; 28,85; 29,00; 29,78; 30,15; 30,92; 32,93; 33,11; 33,24; 34,77; 36,05; 37,63; 38,76; 41,20; 42,01; 63,27; 67,93; 71,18; 75,27; 113,41; 113,68; 115,66; 115,94; 125,07; 128,76; 128,86; 140,48; 140,56; 160,87; 164,12.

20 **3-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-acrylsäure-ethylester 141 (R³ = Phenethyl)**

Zu einer Lösung von Phosphonoessigsäure-triethylester (26,9 g, 0,120 mol) in absol. DMF (150 ml) wurde unter Argon Kalium-*tert*-butylat (13,46 g, 0,120 mol) gegeben und 10 min gerührt. Anschließend wurde der Aldehyd **43** (21,34 g, 0,080 mol), gelöst
25 in DMF (225 ml), zugetropft. Der Ansatz wurde 3 h bei RT gerührt und danach auf Eis gegossen. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether (3 x 200 ml) extrahiert, die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch
Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:2) gereinigt.

30 Ausbeute: 19,1 g (71 %), Öl

¹³C-NMR (CDCl₃): 14,14; 28,99; 29,53; 30,56; 31,53; 31,59; 35,26; 39,26; 40,46; 40,72; 41,09; 41,03 (N(CH₃)₂); 59,95; 68,01; 118,84; 125,54; 128,14; 128,17; 142,70; 153,83; 166,86.

**3-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-propionsäure-ethylester
142 ($R^3 = \text{Phenethyl}$)**

Der Cyclohexylacrylsäureester **141** (14,04 g, 0,041 mol) wurde in Methanol (100 ml) gelöst, mit 10%-iger Palladium/Kohle (1,4 g) versetzt und bei 3 bar (RT) 48 h hydriert. Die Pd/C wurde über Kieselgur abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 1N NaOH (100 ml) und EE (100 ml) gelöst, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 11,7 g (82 %), farbloses Öl

^{13}C -NMR (CDCl_3): 14,18; 25,68; 26,37; 28,36; 29,11; 30,01; 31,23; 31,65; 32,18; 32,50; 32,85; 32,90; 34,12; 35,37; 37,25; 38,73; 39,78; 40,84; 41,17; 60,07; 65,41; 68,25; 125,56; 128,24; 142,93; 174,01.

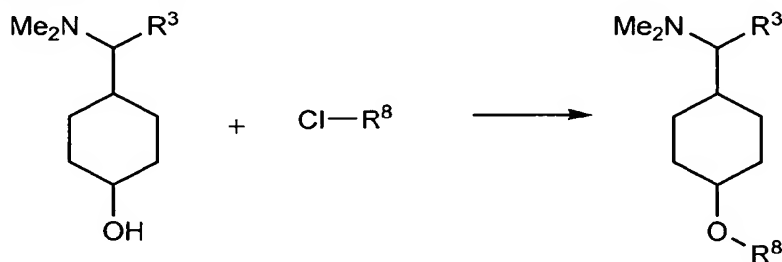
3-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-propan-1-ol 143 ($R^3 = \text{Phenethyl}$)

Der Cyclohexylpropionsäureester **142** (6,58 g, 19 mmol) und LiAlH_4 (0,76 g, 20 mmol) wurden in absol. THF (100 ml) 7 h unter Rückfluss gekocht. Unter Eisbadkühlung (10 °C) wurde Wasser (50 ml) und 5N NaOH (25 ml) vorsichtig zuge tropft, 1 h bei RT gerührt und anschließend über Kieselgur abgesaugt. Der Filtrückstand wurde mit Ether gewaschen, die wässrige Phase mit Ether extrahiert (2 x 50 ml) und die vereinigten organischen Lösungen getrocknet und i. Vak. eingeengt.

Ausbeute: 5,56 g (96 %)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 29,15; 29,25; 30,09; 30,16; 31,42; 33,23; 33,32; 33,24; 35,40; 37,54; 39,92; 40,88; 41,20; 63,13; 68,39; 125,55; 128,19; 128,24; 142,93.

Synthese der Ether ($R^1 = (\text{CH}_2)_n\text{OR}^8$)



4-(Benzyloxy)cyclohexyl)-N,N-dimethyl(phenyl)methanamin Hydrochlorid 144
(R³ = Phenyl)

Zu einer Suspension aus NaH (0,15g, 6,4 mmol) in THF (10 ml) wurde der Alkohol
5 **111** (1,5g; 6,4 mmol), gelöst in THF (10 ml) und danach Benzylchlorid (0,9 g, 7,1
mmol) bei RT langsam zugegeben und anschließend 21h unter Rückfluss erhitzt.

Unter Eisbadkühlung wurde der Ansatz mit Wasser (10ml) vorsichtig gequencht und
mit mit NaOH-Lsg. (10ml, 5N) versetzt. Nach 1h Rühren wurde über Filtererde
abfiltriert und mit Diethylether nachgewaschen. Es wurde mit Diethylether (3 x 40ml)
10 extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit Diethylether aufgereinigt.

Ausbeute: 451 mg (27,6%) gelber Feststoff

Das Produkt wurde in Methylethylketon (4 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,014 ml)
und Trimethylchlorsilan (0,197 ml) versetzt.

15 Nach einiger Zeit fiel ein Feststoff aus. Nach Absaugen und waschen mit Ether
erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

¹H NMR (600 MHz, DMSO) 0,83 – 0,88 (m, 2 H); 1,17 - 1,24 (m, 1 H); 1,25 - 1,32 (m,
1 H); 1,56 - 1,63 (m, 1 H); 1,90 - 1,98 (m, 2 H); 2,03 - 2,10 (m, 1 H); 2,21 - 2,28 (m, 1
H); 2,52 - 2,59 (m, 3 H); 2,64 - 2,70 (m, 3 H); 3,10 - 3,17 (m, 1 H); 4,20 - 4,25 (m, 1
20 H); 4,46 (s, 2 H); 7,24 - 7,29 (m, 2 H); 7,30 - 7,33 (m, 2 H); 7,45 - 7,52 (m, 5 H);
10,35 (s, 1 H).

4-(4-Fluorbenzyloxy)cyclohexyl)-N,N-dimethyl(phenyl)methanamin
Hydrochlorid 145 (R³ = Phenyl)

25 Zu einer Suspension aus dem NaH (0,15g, 6,4 mmol) in THF (10 ml) wurde der
Alkohol **111** (1,5g; 6,4 mmol), gelöst in THF (10 ml) und danach p-Fluorbenzylchlorid
(1,02g, 7,1 mmol) bei RT langsam zugegeben und anschließend 21h unter
Rückfluss erhitzt.

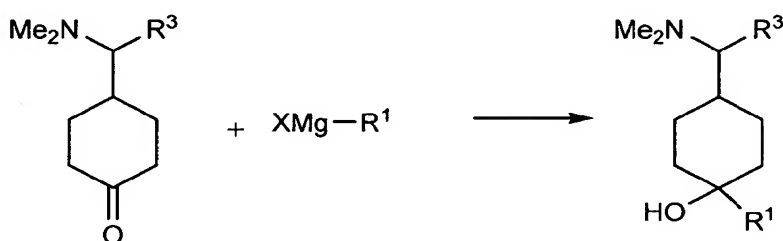
Unter Eisbadkühlung wurde der Ansatz mit Wasser (10ml) vorsichtig gequencht und
30 mit mit NaOH-Lsg. (10ml, 5N) versetzt. Nach 1h Rühren wurde über Filtererde
abfiltriert und mit Diethylether nachgewaschen. Es wurde mit Diethylether (3 x 40ml)
extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit Diethylether/Hexan (1 : 1)
aufgereinigt. Das cis-Diastereomer konnte einheitlich soliert werden.

Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

¹H NMR (600 MHz, DMSO) 0,80 - 0,88 (m, 2 H); 1,16 - 1,23 (m, 1 H); 1,25 - 1,32 (m, 1 H); 1,53 - 1,61 (m, 1 H); 1,89 - 1,97 (m, 2 H); 2,03 - 2,09 (m, 1 H); 2,21 - 2,28 (m, 1 H); 2,53 - 2,59 (m, 3 H); 2,64 - 2,70 (m, 3 H); 3,10 - 3,18 (m, 1 H); 4,20 - 4,26 (m, 1 H); 4,44 (s, 2 H); 7,11 - 7,17 (m, 2 H); 7,30 - 7,36 (m, 2 H); 7,45 - 7,52 (m, 5 H); 10,25 (s, 1 H).

10 Synthese der Grignard-Verbindungen (R² = OH)



15 N,N-Dimethyl(4-phenethylcyclohexyl)(phenyl)methanamin Hydrochlorid 146 (R³ = Phenyl)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde die Phenethylmagnesiumchlorid-Lösung (9,1 ml, 9,1 mmol, 1,0 M in THF) vorgelegt und mit einem Eisbad auf ca. 10°C gekühlt. Das Keton **10** wurde in THF (9 ml) gelöst und zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde unter Eiskühlung mit NH₄Cl-Lsg. (20 %, 9 ml) hydrolysiert und mit 3 x 40 ml (3 x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt.

Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (Ether).

Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) 22,58 ; 24,58; 25,28; 26,00; 28,66; 29,08; 35,38; 35,51; 35,62; 35,70 ; 36,16; 36,70; 38,19; 38,50; 39,12; 39,40; 39,45; 42,20; 42,58; 46,04; 72,26; 74,00; 125,29; 125,30; 128,02; 128,05; 128,08; 128,12; 128,60; 128,56; 129,06; 129,24; 129,95; 142,93.

1-Benzyl-4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexanol Hydrochlorid 147 (R^3 = Phenyl)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde die Benzylmagnesiumchlorid-Lösung (4,5 ml, 9,1 mmol, 2,0 M in THF) vorgelegt und mit einem Eisbad auf ca. 10°C gekühlt. Das

5 Keton **10** wurde in THF (9 ml) gelöst und zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde unter Eiskühlung mit NH_4Cl -Lsg. (20 %, 9 ml) hydrolysiert und mit 3 x 40 ml (3 x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt.

Die Reinigung erfolgte durch Flashchromatographie (Ether). Das Produkt wurde in

10 Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol Hydrochlorid 148 (R^3 = Phenyl)

Magnesiumspäne (0,19g, 7,8 mmol) wurden im Kolben vorgelegt und mit wenig THF (3 ml) versetzt. 1/20 des 4-Fluorbenzylchlorids (1,12g, 7,8 mmol) wurde zunächst pur zum Magnesium getropft, so daß die Reaktion einsetzte. Nach Reaktionsbeginn

20 wurde das Halogenid mit THF (14 ml) verdünnt und so zugetropft, daß das Lösungsmittel gelinde siedet. Nach Beendigung des Zutropfens wurde noch ca. 1h bei Siedetemperatur nachgerührt. Anschließend wurde das Keton **10** (1,5g, 6,5 mmol) bei RT zugetropft und über Nacht bei RT nachrühren gelassen.

Bei Eiskühlung wurde anschließend mit NH_4Cl -Lsg. (20 %, 10 ml) hydrolysiert und mit Ether (3 x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden

25 getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt.

Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie (Diethylether).

Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexanol hydrochlorid 149 (R^3 = Phenyl)

Magnesiumspäne (0,15g, 6,2 mmol) wurden im Kolben vorgelegt und mit wenig THF (3 ml) versetzt. 1/20 des 1-Brom-2,5-Dimethoxybenzols (1,35g, 6,2 mmol) wurde zunächst pur zum Magnesium getropft, so daß die Reaktion einsetzte. Nach Reaktionsbeginn wurde das Halogenid mit THF (10 ml) verdünnt und so zugetropft, daß das Lösungsmittel gelinde siedet. Nach Beendigung des Zutropfens wurde noch ca. 1h bei Siedetemperatur nachgerührt. Anschließend wurde das Keton **10** (1,2g 5,2 mmol) bei RT zugetropft und über Nacht bei RT nachrühren gelassen.

Bei Eiskühlung wurde anschließend mit NH₄Cl-Lsg. (20 %, 10 ml) hydrolysiert und mit Ether (3 x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt.

Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie (Diethylether).

Das Produkt wurde in Methylethylketon (2 ml) gelöst und dann mit Wasser (0,01 ml/ 1 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,3 ml/ 1mmol) versetzt. Nach Absaugen und waschen mit Ether erhielt man weiße Kristalle, die im Vakuum getrocknet wurden.

Synthesevorschrift für die automatisierte Synthese

a) Verwendung von Grignard-Reagenz-Lösungen

In einem ausgeheizten und mit N₂ gefluteten Reaktorblock [ACT Vantage] wurde bei 0°C das Cyclohexanon-Derivat (200 µmol, 400 µl, 0,5 mol/l in THF) vorgelegt und mit dem entsprechenden Grignard-Reagenz (400 µmol, 800 µl, 0,5 mol/l in THF oder Diethylether) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2,5 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend durch die Zugabe von 2 ml einer halbgesättigten NH₄Cl-Lösung bei 0°C gequencht. Die Lösung wurde ca. 30 min. bei Raumtemperatur nachgeschüttelt und mit 1 ml Essigester versetzt.

Zur Aufarbeitung wurde die organische Phase abgenommen [MYRIAD Allex] und in ein tariertes Gefäß überführt. Anschließend wurde die wässrige Phase noch einmal mit 2,5 ml Essigester extrahiert und die organischen Phasen gesammelt. Die vereinigten, organischen Phasen werden bis zur Trockene eingeeengt und zur Ausbeutebestimmung zurückgewogen.

Die Aufreinigung erfolgte durch HPLC.

b) Verwendung von Grignard-Reagenzien aus Iodaromaten

In einem ausgeheizten und mit N₂ gefluteten Reaktorblock [ACT Vantage] wurden bei 0°C die Lösung des Iodaromaten (325 µmol, 650 µl, 0,5 mol/l in THF) vorgelegt und

mit Isopropylmagnesiumchlorid (275 μ mol, 550 μ l, 0,5 mol/l in THF) versetzt. Zu dieser Reaktionslösung wurde nach ca. 30 min. schütteln bei 0°C das Cyclohexanon-Derivat (200 μ mol, 400 μ l, 0,5 mol/l in THF) zupipettiert. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend durch die Zugabe von 2 ml einer halbgesättigten NH_4Cl -Lösung bei 0°C gequenchet. Die Lösung wurde ca. 30 min. bei Raumtemperatur nachgeschüttelt und mit 1 ml Essigester versetzt. Zur Aufarbeitung wurde die organische Phase abgenommen [MYRIAD Alex]. Anschließend wurde die wässrige Phase noch einmal mit 3 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden bis zur Trockene eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgte durch HPLC.

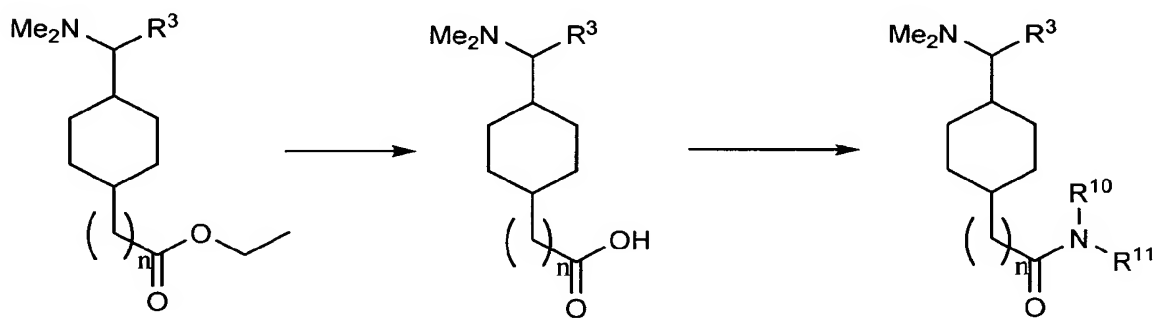
Auf diese Weise wurden die folgenden Beispiele synthetisiert. Die Analytik erfolgte über HPLC-MS (ESI). In allen hier aufgeführten Fällen wurde die Masse als M + 1 gefunden:

Nr.	Name	Masse
150	4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-1-(4-fluor-3-methylphenyl)cyclohexanol	337,2 4
151	4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-1-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-cyclohexanol	341,2 2
152	1-Benzyl-4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexanol	341,2 2
153	4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-1-phenethyl-cyclohexanol	355,2 3
154	4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-1-pentyl-cyclohexanol	321,2 5
155	1-(3,5-Dichlor-phenyl)-4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexanol	395,1 2
156	4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-1-(3-methoxy-benzyl)-cyclohexanol	371,2 3
157	1-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexanol	429,1 5
158	4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-phenyl-cyclohexanol	343,1 7
159	1-Benzyl-4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanol	357,1 9
160	4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-cyclohexanol	375,1 8
161	4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-o-tolyl-cyclohexanol	357,1 9
162	4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(4-fluor-phenyl)-cyclohexanol	361,1 6
163	4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-phenethyl-cyclohexanol	371,2 0

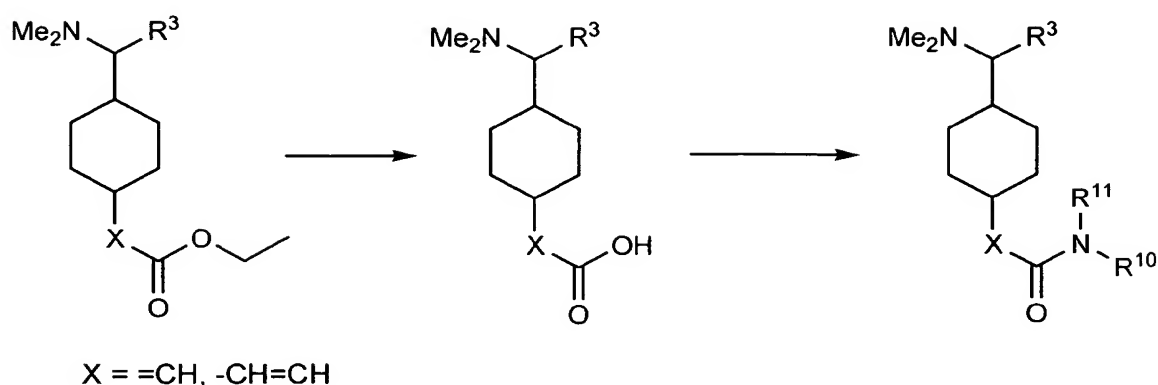
164	4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanol	373,1 8
165	4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-p-tolyl-cyclohexanol	357,1 9
166	4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(3,5-difluor-phenyl)-cyclohexanol	379,1 5
167	1-Butyl-4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanol	323,2 0
168	4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-hexyl-cyclohexanol	351,2 3
169	4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-pentyl-cyclohexanol (polareres Diastereomer)	337,2 2
170	4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-pentyl-cyclohexanol (unpolareres Diastereomer)	337,2 2
171	4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(3-fluor-phenyl)-cyclohexanol	361,1 6
172	4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(4-fluor-benzyl)-cyclohexanol	375,1 8
173	4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(3-methoxy-benzyl)-cyclohexanol	387,2 0

Synthese von Amiden aus Estern ($R^1 = (CH_2)_nCONR^{10}R^{11}$ bzw. $R^1 = XCONR^{10}R^{11}$)

5



bzw.



Allgemeine Methode zur Hydrolyse der Ester

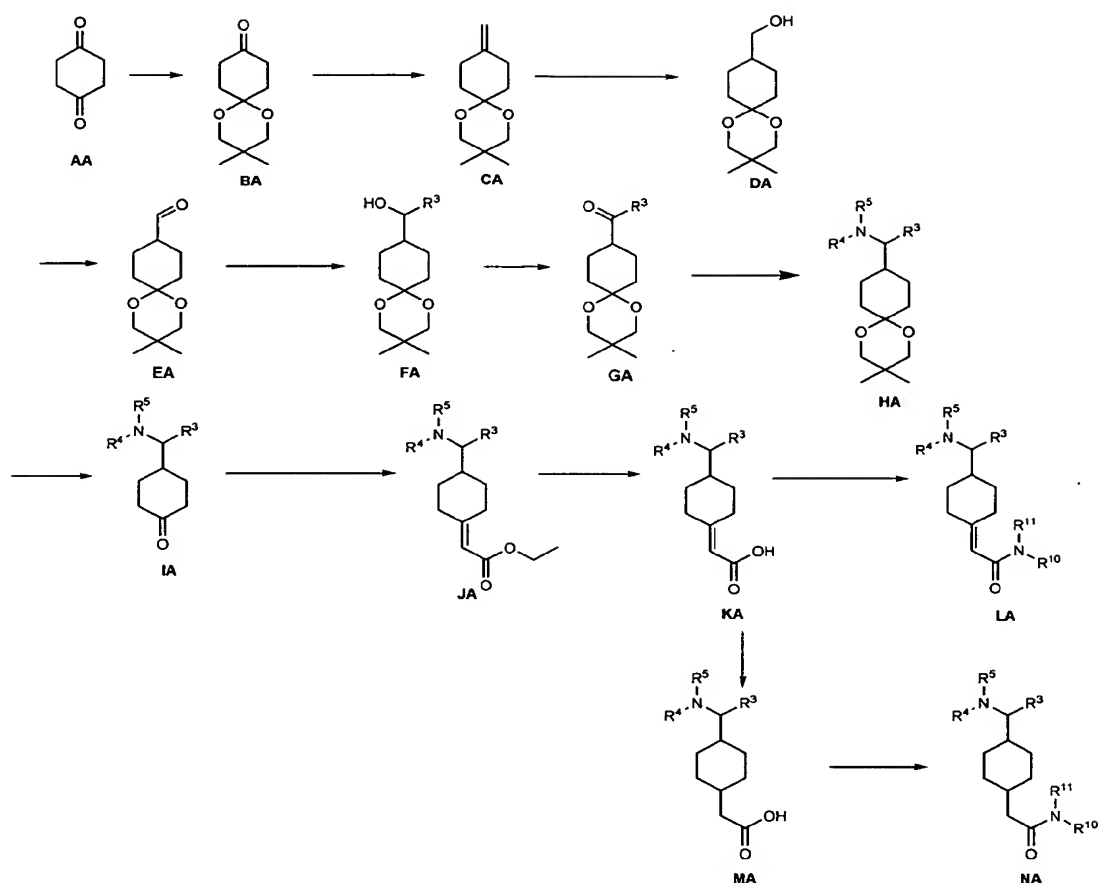
- Zu einer Lösung des Cyclohexylelessigsäure-, Cyclohexylidenessigsäure-,
 5 Cyclohexylacrylsäure- oder Cyclohexylpropionsäureesters (20 mmol) in THF (130 ml) und Wasser (80 ml) wurde Natronlauge (6 M, 40 ml) zugegeben und bei Raumtemperatur für 4 - 16 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel weitgehend abdestilliert und konz. Salzsäure solange langsam zugegeben bis ein pH-Wert 7 erreicht wurde. Das Lösungsmittel wurde vollständig abdestilliert und der
 10 Rückstand mit 2-Propanol (3 x 200 ml) gewaschen.

Automatisierte Synthese zur Bildung der Amide

- In ein trockenes Gewindeglas wurden bei RT Cyclohexylelessigsäure,
 Cyclohexylidenessigsäure, Cyclohexylacrylsäure oder Cyclohexylpropionsäure
 15 (100 μmol , 0,05 M Lösung in CH_2Cl_2) vorgelegt und mit Carbonyldiimidazolösung (105 μmol , 0,1 M Lösung in CH_2Cl_2) versetzt. Nach 1 Stunde Rührzeit bei RT wurden zu der Reaktionslösung das Amin (100 μmol , 0,1 M Lösung in CH_2Cl_2) zugegeben und für 16h bei RT gerührt. Nach der Zugabe von Wasser (3 ml) und Extraktion wurde die organische Phase separiert und mit gesättigter NaCl-Lösung (3 ml)
 20 gewaschen. Die abgetrennte organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.

Alternatives Syntheseverfahren

Allgemeines Syntheschema



Allgemeines Verfahren

1,4-Cyclohexandion **AA** wird unter den Fachmann bekannten Bedingungen in einer Acetalbildungsreaktion mit einem Glykolderivat in einem organischen Lösungsmittel wie Dichlormethan, Cyclohexan, Toluol, Benzol, Ethanol, Methanol oder Xylol möglicherweise auch in Gegenwart eines wasserentziehenden Reagenzes, wie Schwefelsäure, Natrium- oder Magnesiumsulfat, Molsieb oder Phosphoroxiden, gegebenenfalls auch unter Zusatz katalytischer Mengen p-Toluolsulfonsäure, bei einer Temperatur von RT bis Rückflußtemperatur des jeweiligen organischen Lösungsmittels zu dem Acteal **BA** umgesetzt.

Acetalketone **BA** werden unter den Fachmann bekannten Methoden in einer Wittigreaktion unter Verwendung von Phosphoryliden in organischen Lösungsmitteln, wie THF, DME oder Diethylether, in Gegenwart metallorganischer Basen, wie n-BuLi, tert.-BuLi, LDA, Metallhydride wie NaH, KH, bei einer Temperatur von -10°C bis

Rückflußtemperatur des jeweiligen organischen Lösungsmittels, zu den Produkten **CA** umgesetzt.

Die Verbindung **CA** wird in einer Hydroxylierungsreaktion in Gegenwart von Bortrifluoridetherat und Metallhydriden wie Natriumborhydrid oder

- 5 Lithiumaluminiumhydrid in einem organischen Lösungsmittel wie THF oder Diethylether, auch unter Zusatz von Diglyme, bei einer Temperatur von -10°C bis RT zu den Alkoholen **DA** umgesetzt.

Die Alkohole **DA** lassen sich unter dem Fachmann bekannten Bedingungen durch Verwendung von Reagenzien, wie PCC, Periodinan, IBX, TPAP, NMO, MnO₂ oder
10 Oxalylchlorid, gegebenenfalls auch in Gegenwart von Molekularsieb oder einer Base, wie Triethylamin, in einem organischen Lösungsmittel wie Dichlormethan, DMSO, Methanol, Ethanol Diethylether, THF, DMF, DME, bei einer Temperatur von -78°C bis zur Rückflußtemperatur des jeweiligen organischen Lösungsmittels, zum Aldehyd **EA** umsetzen.

- 15 Die Alkohole **FA** erhält man unter dem Fachmann bekannten Bedingungen durch die Addition von Metallorganyle, wie Magnesium-, Kupfer-, Zink oder Lithiumorganyle in organischen Lösungsmitteln, wie Ether, THF Methanol, Ethanol oder Dichlormethan, bei einer Temperatur von -78°C bis RT.

- Die Alkohole **F** lassen sich unter dem Fachmann bekannten Bedingungen durch
20 Verwendung von Reagenzien, wie Chromtrioxid, PCC, Periodinan, PDC, IBX, TPAP, NMO, MnO₂ oder Oxalylchlorid, gegebenenfalls auch in Gegenwart von Molekularsieb oder einer Base, wie Triethylamin, oder einer Säure, wie wässriger Schwefelsäure, in einem organischen Lösungsmittel wie Dichlormethan, DMSO, Aceton, Methanol, Ethanol Diethylether, THF, DMF, DME, bei einer Temperatur von -
25 78°C bis zur Rückflußtemperatur des jeweiligen organischen Lösungsmittels, zu den Aldehyden **GA** umsetzen.

- Die Ketone **GA** werden mit Aminen in einer reduktiven Aminierung unter Verwendung von Reduktionsmitteln, wie Natriumcyanoborhydrid oder Natriumtriacetoxyborhydrid oder Boran-Pyridin Komplex, in einem organischen Lösungsmittel, wie
30 Dichlormethan, Diethylether, 1,2-Dichlorethan, DME, DMF, Methanol, Ethanol oder THF, bei einer Temperatur von 0°C bis Rückflußtemperatur, zu den Verbindungen **HA** umgesetzt.

Die Aminketone **IA** erhält man unter dem Fachmann bekannten Bedingungen in einer Acetalspaltungsreaktion in einem organischen Lösungsmittel wie THF, Methanol,

Ethanol, Dichlormethan oder Diethylether unter Zusatz von anorganischen Säuren, wie Schwefelsäure, Salzsäure, Ammoniumchlorid oder Hydrogensulfat oder in Gegenwart organischer Säuren, wie p-Toluolsulfonsäure oder Trifluoressigsäure, bei einer Temperatur von -10°C bis RT.

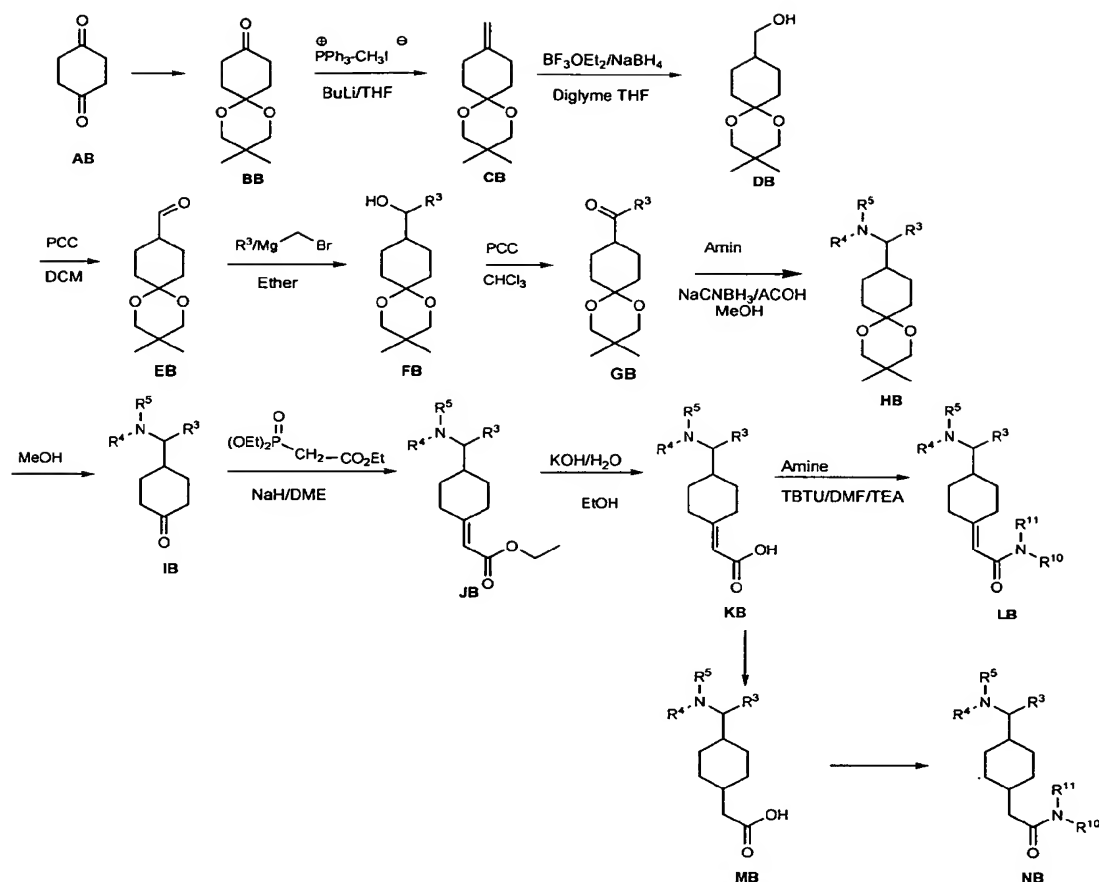
- 5 Die Verbindungen **IA** werden unter dem Fachmann bekannten Bedingungen mit Triethylphosphonacetat, in einem organischen Lösungsmittel, wie DME, THF, Diethylether oder Dichlormethan, In Gegenwart von Basen wie n-BuLi, tert.-BuLi, LDA, Metallhydride wie NaH, KH, bei einer Temperatur von -10°C bis Rückflußtemperatur des jeweiligen organischen Lösungsmittels zu den Produkten **JA**
10 umgesetzt.

- Die Verbindungen **JA** werden in einer Esterspaltung unter Verwendung von organischen Säuren, wie Trifluoressigsäure oder wässrigen anorganischen Säuren, wie Salzsäure oder Verwendung von wässrigen anorganischen Basen wie Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Natriumcarbonat,
15 Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat in organischen Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dioxan, Dichlormethan, THF, Diethylether oder diese Lösungsmittel als Gemische, zu den Säuren **KA**, bei einer Temperatur von -10°C bis RT, umgesetzt.

- Die Verbindungen **KA** können unter dem Fachmann bekannten Methoden in einer
20 Hydrierungsreaktion in Gegenwart eines Katalysators, wie Raney/Nickel oder Palladium, jeweils unter Verwendung von Wasserstoff, Natriumborhydrid, Magnesium oder Palladium, in Gegenwart von Ammoniumformat, in organischen Lösungsmitteln, wie Ethanol oder Methanol, bei einer Temperatur von 0°C bis RT, zu den Verbindungen **MA** umgesetzt werden.

- 25 Die Säuren **KA** oder **MA** können unter dem Fachmann bekannten Bedingungen in einer Amdibildung unter Verwendung primärer oder sekundärer Amine in Gegenwart wasserentziehender Mittel wie Natrium- oder Magnesiumsulfat, Phosphoroxid oder Reagenzien wie beispielsweise CDI, DCC (ggf. polymergebunden), TBTU, EDCI, PyBOP oder PFPTFA auch in Gegenwart von HOAt oder HOBt und einer
30 organischen Base beispielsweise DIPEA oder Pyridin in einem organischen Lösungsmittel wie THF, Dichlormethan, Diethylether, Dioxan, DMF oder Acetonitril zu den finalen Produkten der allgemeinen Formeln **LA** oder **NA** umgesetzt werden.

Herstellung der Beispielverbindungen 491-496



Herstellung von BB

Zu einer Lösung von 1,4-Cyclohexandion **AB** (50 g, 1 Äquivalent) in DCM (400 ml) gab man Neopentylglycol (47 g, 1 Äquivalent) und H_2SO_4 (8 g, 0.2 Äquivalente) und rührte die Reaktionslösung über Nacht bei RT. Die Reaktionslösung wurde unter Eiskühlung in eine wässrige gesättigte Na_2CO_3 -Lösung gegeben und die organische Phase abgetrennt. Nach Trocknung der organischen Phase mit Na_2SO_4 und Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Heptan (200 ml) versetzt und abfiltriert. Man erhielt das Produkt **BB** mit einer Ausbeute von 71% (51 g).

Herstellung von CB:

Zum Wittigreagenz (122 g, 1.2 Äquivalente) in absolutem THF (600 ml) gab man bei 0°C n-BuLi (236 ml, 1.5 Äquivalente) tropfenweise hinzu und rührte für 1 h bei 0°C und für weitere 2 h bei -5°C bis 0°C. Nach tropfenweiser Zugabe einer Lösung von

BB (50 g, 1 Äquivalent) in THF (150 ml) wurde die Reaktionsmischung für 1 h bei – 5°C bis 0°C gerührt. Nach Erwärmen bis auf RT ließ man die Reaktionslösung für weitere 4 h bei RT rühren.

Die Reaktionslösung wurde mit wässriger gesättigter NH_4Cl -Lösung (250 ml) versetzt und mit Ethylacetat (3 x 200 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (5% EtOAc/Heptan) aufgereinigt. Man erhielt das Produkt **CB** mit einer Ausbeute von 75% (40g).

Herstellung von DB:

In einem Dreihalskolben wurde NaBH_4 (13 g, 1.5 Äquivalente) und Diglyme (135 ml) für 10 min gerührt und gab anschließend BF_3OEt_2 (65 g, 2 Äquivalente) tropfenweise über eine Zeit von 30 min hinzu. Das dabei entstehende BH_3 Gas wurde in eine auf 0°C abgekühlte Lösung von **CB** (45 g, 1 Äquivalent) in THF (450 ml) eingeleitet.

Die Reaktionsmischung wurde mit Natronlauge versetzt und mit Ethylacetat (3 x 150 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Man erhielt das Produkt **EB** in eine Menge von 45g.

Herstellung von EB

Eine Reaktionsmischung von PCC (105.4 g, 2 Äquivalente), DCM (550 ml) und Celite wurde bei für 10 min bei 0°C gerührt. Anschließend gab man eine Lösung von **DB** (45 g, 1 Äquivalent) in DCM (125 ml) tropfenweise über 15 min hinzu. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h auf 60°C erhitzt.

Nach Filtration der Reaktionsmischung über Celite wurde mit DCM (125 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (10% EtOAc/Heptan) aufgereinigt. Man erhielt das Produkt **E** mit einer Ausbeute von 40% (18 g).

Herstellung von FB:

Zur Herstellung der Lösung 1 wurde absoluter Diethylether (100 ml), Mg (4.52 g, 4 Äquivalente) und Alkylhalogenid (2 Äquivalente) nacheinander zusammengegeben und für 10 min bei RT gerührt. Zu einer Lösung des Aldehyds **EB** (47 mmol, 1

Äquivalent) in absolutem THF (100 ml) gab die Lösung 1 tropfenweise unter Inertgasatmosphäre hinzu und rührte für 4 h bei RT.

Die Reaktionslösung wurde mit wässriger gesättigter NH_4Cl -Lösung (100 ml) versetzt und mit Ethylacetat (3 x 100 ml) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Produkt **FB** über Säulenchromatographie (5% EtOAc/Heptan) aufgereinigt.

Herstellung von GB:

Zu einer Lösung von **FB** (23 mmol, 1 Äquivalent) in CHCl_3 (140 ml) gab man Celite und PCC (2 Äquivalente) und rührte die Reaktionsmischung für 2 h bei RT. Die Reaktionsmischung wurde über Celite abfiltriert und mit CHCl_3 gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter Vakuum wurde das Rohprodukt **GB** über Säulenchromatographie (7% EtOAc/Heptan) aufgereinigt.

Herstellung von HB

Zu einer Lösung von **GB** (18 mmol, 1 Äquivalent) in Methanol (5 ml) wurde ein Amin (1.5 Äquivalente), NaCNBH_4 (2 Äquivalente) und ACOH (16 ml) hinzugegeben und für 12 h bei RT gerührt.

Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter wässriger Na_2CO_3 -Lösung (50 ml) versetzt und mit Ethylacetat (3 x 100 ml) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand **HB** über Säulenchromatographie (10% EtOAc/Heptan) aufgereinigt.

Herstellung von IB

Zu einer Lösung von **GB** (12 mmol, 1 Äquivalent) in Methanol (45 ml) wurde bei 0°C 10%-ige HCl (80 ml) hinzugegeben und für 10 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Natronlauge (20 ml) versetzt und mit Ethylacetat extrahiert (3 x 50 ml). Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Produkt ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Herstellung von JB

Zu einer Lösung von Triethylphosphonacetat (1.2 Äquivalente) in DME (35 ml) wurde NaH (1.4 Äquivalente) zugegeben und für 2 h unter Inertgasatmosphäre bei RT

gerührt. Anschließend gab man eine Lösung von **IB** (12 mmol) in DME (33 ml) tropfenweise hinzu und rührte für weitere 3 h bei RT.

Die Reaktionsmischung wurde langsam mit Eiswasser (100 ml) versetzt und die Reaktionsmischung mit Ethylacetat (3 x 50 ml) extrahiert. Das Ethylacetat wurde unter Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (15% EtOAc/Heptan) aufgereinigt.

Herstellung von KB

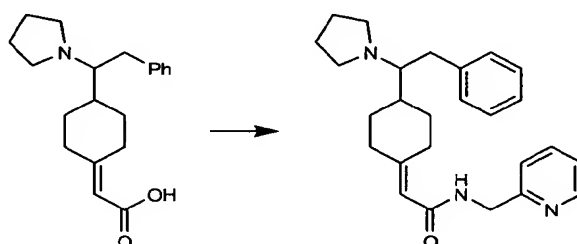
Zu einer Lösung von **JB** (2 mmol) in Ethanol (14 ml) wurde KOH (2 Äquivalente) und Wasser (3 ml) zugegeben. Anschließend ließ man die Reaktionsmischung für 3 h bei RT rühren.

Die Reaktionsmischung wurde mit HCl neutralisiert und mit Ethylacetat (3 x 50 ml) extrahiert. Nach Entfernung des Ethylacetat unter Vakuum erhielt man das Produkt **KB**, welches ohne weitere Aufarbeitung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

Herstellung von MB

In eine Lösung von **KB** (0.5 g) in Ethanol (15 ml) gab man eine katalytische Menge Raney/Ni in eine Wasserstoffatmosphäre und rührte die Reaktionslösung für 30 min bei RT. Nach Filtration über Celite wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt.

Herstellung der Beispielverbindungen

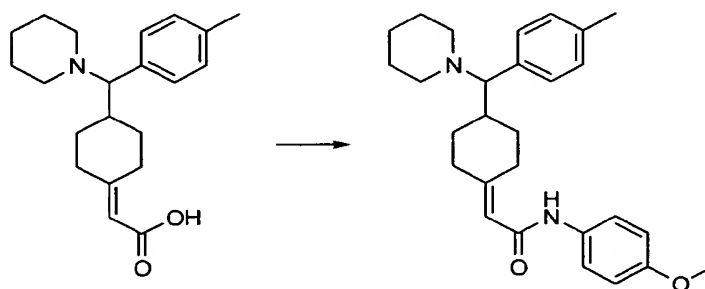


Herstellung von 2-(4-(2-Phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)cyclohexyliden)-N-(pyridin-2-ylmethyl)acetamid (Beispiel 495)

Zu einer Lösung von **KB** (0.3 mmol, 100 mg) in DMF (1 ml) gab man TBTU (0.1 g, 1 Äquivalent) und Triethylamin (64 mg, 2 Äquivalente) hinzu und rührte für 10 min bei

RT. Nach der Zugabe von 2-(Aminomethyl)-pyridin (34 mg, 1 Äquivalent) wurde für 2 h bei RT gerührt.

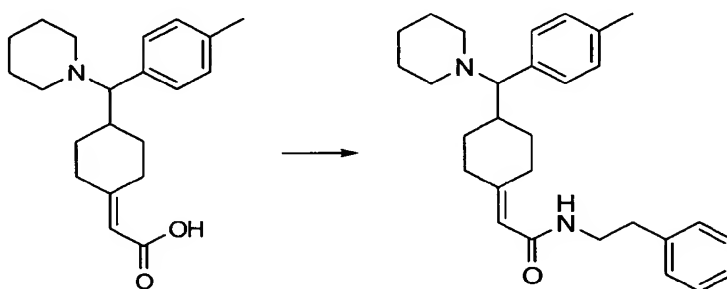
Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser gegeben und mit Ethylacetat (3 x 10 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde separiert, über Na₂SO₂ getrocknet und
5 filtriert. Das Ethylacetat wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand über Säulenchromatographie (50% EtOAc/Heptan) aufgereinigt. Man erhielt das Produkt mit einer Ausbeute von 18% (22 mg).



Herstellung von N-(4-Methoxyphenyl)-2-(4-(piperidin-1-yl(p-tolyl)methyl)cyclohexyliden)acetamid (Beispiel 493)

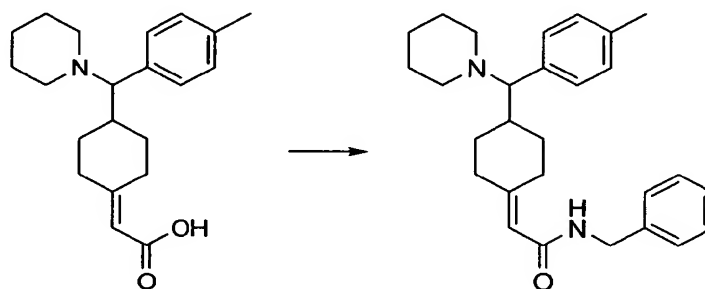
Zu einer Lösung von KB (0.06 mmol, 20 mg) in DMF (0.5 ml) gab man TBTU (20 mg, 1 Äquivalent) und Triethylamin (6 mg, 2 Äquivalente) hinzu und rührte für 10 min bei
15 RT. Nach der Zugabe von p-Methoxyanilin (30 mg, 1 Äquivalent) wurde für 45 min bei RT gerührt.

Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser gegeben und das Produkt abfiltriert.



Herstellung von N-Phenethyl-2-(4-(piperidin-1-yl(p-tolyl)methyl)cyclohexyliden)acetamid (Beispiel 494)

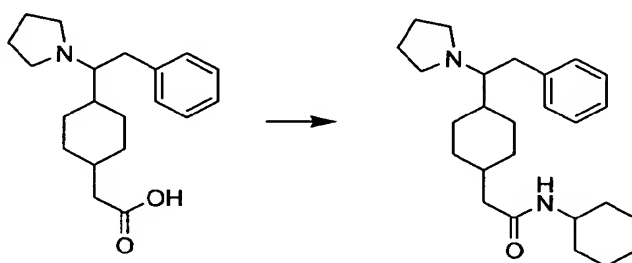
Zu einer Lösung von **KB** (20 mg) in DMF (3 ml) gab man TBTU (20 mg, 1 Äquivalent) und Triethylamin (6 mg, 2 Äquivalente) hinzu und rührte für 10 min bei RT. Nach der Zugabe von Phenylethylamin (7 mg, 1 Äquivalent) wurde für 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (2 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde separiert, über Na₂SO₂ getrocknet und filtriert. Das Ethylacetat wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand über Säulenchromatographie (10% EtOAc/Heptan) aufgereinigt.



Herstellung von N-Benzyl-N-methyl-2-(4-(piperidin-1-yl(p-tolyl)methyl)cyclohexyliden)acetamid Beispiel (496)

Zu einer Lösung von **MB** (20 mg) in DMF (3 ml) gab man TBTU (20 mg, 1 Äquivalent) und Triethylamin (6 mg, 2 Äquivalente) hinzu und rührte für 10 min bei RT. Nach der Zugabe von N-Methylbenzylamin (7 mg, 1 Äquivalent) wurde für 3 h bei RT gerührt.

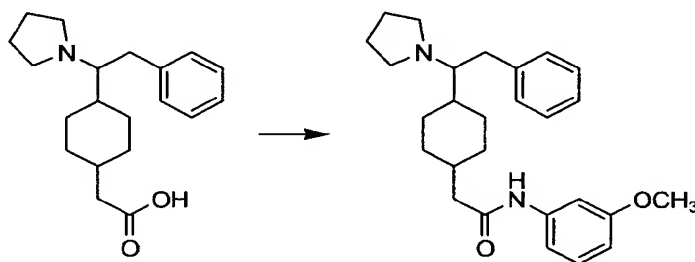
Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser (100 ml) gegeben und mit Ethylacetat (2 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde separiert, über Na₂SO₂ getrocknet und filtriert. Das Ethylacetat wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand über Säulenchromatographie (10% EtOAc/Heptan) aufgereinigt. Man erhielt das Produkt mit einer Ausbeute von 22% (13 mg).



Herstellung von N-Cyclohexyl-2-(4-(2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)cyclohexyl)acetamid (Beispiel 491)

Zu einer Lösung von **MB** (0.3 mmol, 100 mg) in DMF (1 ml) gab man TBTU (0.1 g, 1 Äquivalent) und Triethylamin (30 mg, 2 Äquivalente) hinzu und rührte für 10 min bei RT. Nach der Zugabe von Cyclohexylamin (30 mg, 1 Äquivalent) wurde für 30 min bei RT gerührt.

Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser (20 ml) gegeben und das Produkt abfiltriert. Man erhielt das Produkt mit einer Ausbeute von 96% (32 mg).

**Herstellung von N-(3-Methoxyphenyl)-2-(4-(2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)cyclohexyl)acetamid (Beispiel 492)**

Zu einer Lösung von **KB** (0.3 mmol, 100 mg) in DMF (1 ml) gab man TBTU (0.1 g, 1 Äquivalent) und Triethylamin (30 mg, 2 Äquivalente) hinzu und rührte für 10 min bei RT. Nach der Zugabe von m-Methoxyanilin (30 mg, 1 Äquivalent) wurde für 30 min bei RT gerührt.

Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser (20 ml) gegeben und das Produkt abfiltriert. Man erhielt das Produkt mit einer Ausbeute von 96% (32 mg).

Trennung der Diastereomeren

In den Fällen, in denen Diastereomere getrennt wurden, wurde dies nach der folgenden Methode durchgeführt:

An einer HPLC-Säule VP 100/21 Nucleodur C 18 (5µm), 100 mm, 21 mm Innendurchmesser von Macherey-Nagel wurde mit Hilfe einer Waters 600 HPLC-Pumpe bei einem Starteluenten von 60% Wasser und 40% Methanol bei 25°C und einem Fluss von 20 ml/min das Rohprodukt aufgetragen. Innerhalb von 14 min

wurde der Methanol-Anteil des Eluenten kontinuierlich auf 100% erhöht. Es wurden weitere 5,5 min mit 100% Methanol eluiert. Detektiert wurde mit einem Waters 2487 UV Detektor bei 220 und 254 nm und ES-MS. Die getrennten Fraktionen wurden gesammelt, eingeengt und mit Hilfe von ES Massenspektroskopie analysiert. In der vorliegenden Erfindung wurden die Beispielverbindungen, die in der ersten Fraktion eluiert wurden, als „polareres Diastereomer“ und in der zweiten Fraktion als „unpolareres Diastereomer“ bezeichnet.

Untersuchungen zur Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen

Methode zur Bestimmung der Affinität zum humanen μ -Opiatrezeptor

Die Rezeptoraffinität zum humanen μ -Opiatrezeptor wird in einem homogenen Ansatz in Mikrotiterplatten bestimmt. Hierzu werden Verdünnungsreihen der zu prüfenden Substanzen mit einer Rezeptormembranpräparation (15 – 40 μ g Protein / 250 μ l Inkubationsansatz) von CHO-K1-Zellen, welche den humanen μ -Opiatrezeptor exprimieren (RB-HOM-Rezeptormembran-Präparation von Fa PerkinElmer Life Sciences, Zaventem, Belgien) in Gegenwart von 1 nmol/l des radioaktiven Liganden [3 H]-Naloxon (NET719, Fa. PerkinElmer Life Sciences, Zaventem, Belgien) sowie von 1 mg WGA-SPA-Beads (Wheat germ agglutinin SPA Beads der FA. Amersham/Pharmacia, Freiburg, Deutschland) in einem Gesamtvolumen von 250 μ l für 90 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Als Inkubationspuffer wird 50 mmol/l Tris-HCl supplementiert mit 0,06 % bovinem Serumalbumin verwendet. Zur Bestimmung der unspezifischen Bindung wird zusätzlich 100 μ mol/l Naloxon zugegeben. Nach Beendigung der neunzigminütigen Inkubationszeit werden die Mikrotiterplatten für 20 Minuten bei 1000 g abzentrifugiert und die Radioaktivität in einem β -Counter (Microbeta-Trilux, Fa. PerkinElmer Wallac, Freiburg, Deutschland) vermessen. Es wird die prozentuale Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner Bindung zum humanen μ -Opiatrezeptor bei einer Konzentration der Prüfsubstanzen von 1 μ mol/l bestimmt und als Prozent Hemmung der spezifischen Bindung angegeben.

Noradrenalin (NA)- und Serotonin (5HT)-Wiederaufnahme-Inhibierung

Um diese in vitro Studien durchführen zu können, werden Synaptosomen aus Rattenhirnarealen frisch isoliert. Es findet jeweils eine sogenannte „P₂“-Fraktion

Verwendung, die nach der Vorschrift von Gray und Whittaker (E.G. Gray und V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88) präpariert wird. Für den NA-Uptake werden diese vesikulären Partikel aus dem Hypothalamus männlicher Rattengehirne isoliert.

- 5 Eine detaillierte Methodenbeschreibung kann der Literatur entnommen werden (M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand und B. Wilffert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 11, 1029-1036).

Tabellen.

- 10 Tabelle 1 : Monoamin-Wiederaufnahme-Inhibierung der Aldehyde

Verb.	NA-Wiederaufnahme, %Hemmung [10 μ M]	Serotonin-Wiederaufnahme, %Hemmung [10 μ M]
28	84	85
34	87	87
37	97	75
40	77	78
43	98	80
46	95	92
49	97	93
52	96	94
55	95	88
67	86	95
70	93	70

Tabelle 2: μ -Affinität der Aldehyde

Verb.	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i [μ M]
28	69	n.b.
34	34	n.b.
37	45	n.b.
40	69	n.b.
46	75	n.b.
49	34	n.b.
52	67	n.b.
55	50	n.b.
67	79	0,2

Tabelle 3: NA-Wiederaufnahme-Inhibierung der Ester

Verb.	NA-Wiederaufnahme, %Hemmung [10 μ M]	NA-Wiederaufnahme, K_i [μ M]
123	66	n.b.
124	76	n.b.
125	86	n.b.
126	81	n.b.
127	89	n.b.
129	81	n.b.
130	82	n.b.
132	84	0,59
133	87	n.b.
135	90	0,49
136	89	0,58
138	96	0,62
139	94	0,79
141	98	n.b.
142	99	n.b.

Tabelle 4: Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibierung der Ester

Verb.	Serotonin-Wiederaufnahme, %Hemmung [10 μ M]	Serotonin- Wiederaufnahme, K_i [μ M]
123	92	
124	85	0,097000
125	82	n.b.
126	86	n.b.
127	90	n.b.
129	91	0,086
130	93	0,016
132	86	0,42
133	89	0,099
135	78	0,22

Verb.	Serotonin-Wiederaufnahme, %Hemmung [10 μ M]	Serotonin- Wiederaufnahme, K_i [μ M]
136	86	0,083
138	84	0,31
139	89	0,058
141	83	n.b.
142	84	n.b.

Tabelle 5: μ -Affinität der Ester

Verb.	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i [μ M]
123	75	0,19
124	79	0,079
125	62	n.b.
126	35	n.b.
127	34	n.b.
129	47	0,54
130	82	0,23
132	91	0,12
133	81	0,096
135	70	0,38
136	73	0,23
138	73	0,092
139	90	0,044

Tabelle 6: Alkohole

Verb.	NA-Wiederaufnahme, %Hemmung [10 μ M]	Serotonin-Wiederaufnahme, %Hemmung [10 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]
112	74	82	66
113	82	83	46
114	93	64	43
115	47	63	61
116	95	74	37

Verb.	NA-Wiederaufnahme, %Hemmung [10 µM]	Serotonin-Wiederaufnahme, %Hemmung [10 µM]	µ-Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1µM]
117	82	85	57
118	91	90	33
119	91	88	43
120	93	79	51
121	66	74	61
122	97	77	32
125	86	82	62
128	88	84	18
131	89	91	68
134	90	86	45
137	93	89	13
140	94	85	31
143	100	90	24

Tabelle 7: Etherderivate

Verb.	NA- Wiederaufnahme , %Hemmung [10 µM]	Serotonin- Wiederaufnahme , %Hemmung [10 µM]	Serotonin- Wiederaufnahme, K _i [µM]	µ-Opioid- Rezeptor, %Hemmung [1µM]	µ-Opioid- Rezeptor, K _i [µM]
144	75	80	n.b.	81	0,12
145	84	83	0,29	73	0,31

5 Tabelle 8: NA-Wiederaufnahme-Inhibierung der Grignard-Verbindungen

Verb.	NA-Wiederaufnahme, %Hemmung [10 µM]	K _i [µM]
146	94	0,6
147	12	n.b.
148	97	n.b.
149	75	n.b.

Tabelle 9: 5HT-Uptake-Inhibierung der Grignard-Derivate

Verb.	Serotonin- Wiederaufnahme, %Hemmung [10 μ M]	Serotonin- Wiederaufnahme, K_i [μ M]
146	92	0,15
148	90	0,37
149	85	n.b.

Tabelle 10: μ -Affinität der Grignard-Derivate

Verb.	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]
146	97
148	91
149	82
150	74
151	71
152	63
153	87
154	50
155	77
156	73
157	72
158	58
159	83
160	67
161	60
162	59
163	81
164	58
165	52
166	62
167	58
168	58

Verb.	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]
169	71
170	63
171	67
172	77
173	84

Tabelle 11: primäre Amine

Verb.	Serotonin- Wiederaufnahme, %Hemmung [10 μ M]	Serotonin- Wiederaufnahme, K_i [μ M]	NA- Wiederaufnahme, %Hemmung [10 μ M]	NA- Wiederaufnahme, K_i [μ M]
17	86	0,86	92	0,87
19	87	n.b.	93	n.b.
21	80	n.b.	90	n.b.
23	64	n.b.	97	n.b.
25	71	n.b.	84	n.b.
27	78	n.b.	95	n.b.
30	89	n.b.	89	n.b.
33	95	n.b.	94	n.b.
36	89	0,096	93	0,11
39	87	n.b.	97	n.b.
42	86	n.b.	83	n.b.
45	90	n.b.	96	n.b.
48	95	n.b.	100	n.b.
51	97	n.b.	98	n.b.
54	94	n.b.	102	n.b.
66	96	n.b.	96	n.b.
69	83	n.b.	98	n.b.
72	79	n.b.	91	n.b.

Tabelle 12: μ -Affinität der primären Amine

	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i [μ M]
17	83	0,44

	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i [μ M]
21	48	n.b.
23	58	n.b.
25	74	0,26
30	94	0,21
36	68	n.b.
39	56	n.b.
42	80	0,24
48	67	n.b.
54	62	n.b.
66	62	n.b.
69	61	n.b.

Tabelle 13: sek. Amine

	Serotonin-Wiederaufnahme, %Hemmung [10 μ M]	NA-Wiederaufnahme, %Hemmung [10 μ M]
83	93	100
84	76	93
85	77	103
86	88	95
87	95	106
88	88	84
89	73	85
90	87	98
91	76	93
92	69	75

Tabelle 14: μ -Affinität der sek. Amine

	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i [μ M]
83	95	0,007
84	95	0,012

	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i [μ M]
85	98	0,0028
86	98	0,0038
87	85	0,0037
88	99	0,0024
89	95	0,059
90	94	0,045
91	90	0,0081
92	91	0,017
174	95	0,004900
175	86	0,011000

Tabelle 15: Harnstoffe

	Serotonin- Wiederaufnahme, %Hemmung [10 μ M]	Serotonin- Wiederaufnahme, K_i [μ M]	NA- Wiederaufnahme, %Hemmung [10 μ M]	NA- Wiederaufnahme, K_i [μ M]
73	90	0,061	94	0,18
75	80	0,013	88	0,55
74	86	0,12	93	0,22
76	84	n.b.	100	n.b.
77	84	n.b.	93	n.b.
78	87	0,16	98	0,29
79	97	0,091	96	0,12
80	97	0,25	97	0,49
81	97	n.b.	97	n.b.
82	98	0,11	98	0,12

Tabelle 16: μ -Affinität der Harnstoffe

	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i [μ M]
73	96	0,046

	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i [μ M]
75	88	0,098
74	88	0,16
76	61	n.b.
77	88	0,078
78	91	0,054
79	103	0,0083
80	95	0,02
81	95	0,033
82	92	0,19

Tabelle 17: Sulfonamide

	Serotonin- Wiederaufnahme, %Hemmung [10 μ M]	NA- Wiederaufnahme, %Hemmung [10 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i [μ M]
106	83	68	96	0,0037
107	90	78	99	0,015
108	75	75	92	0,022
109	93	76	92	0,077
110	86	62	93	0,025

5

Tabelle 18: Acylierte Amine

Verb.	Serotonin- Wiederaufnahme, %Hemmung [10 μ M]	Serotonin- Wiederaufnahme, K_i [μ M]	NA- Wiederaufnahme, %Hemmung [10 μ M]	NA- Wiederaufnahme, K_i [μ M]
95	66	n.b.	80	n.b.
96	83	0,66	88	0,8
97	76	0,99	94	0,7

Verb.	Serotonin- Wiederaufnahme, %Hemmung [10 μ M]	Serotonin- Wiederaufnahme, K_i [μ M]	NA- Wiederaufnah- me, %Hemmung [10 μ M]	NA- Wiederaufnah- me, K_i [μ M]
98	74	0,63	95	0,7
99	83	0,54	75	
93	75	0,66	48	
100	86	0,52	91	0,32
101	81	0,88	86	0,67
102	85	0,45	92	0,13
103	93	0,56	87	0,4
104	90	0,44	92	0,32
105	85		88	

Tabelle 19: μ -Affinität acylierter Amine

Verb.	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i [μ M]
95	95	0,0025
96	99	0,086
97	97	0,0037
98	104	
99	77	0,47
93	94	0,094
100	100	0,0035
101	101	0,0023
102	94	0,0015
103	99	0,0088
104	92	0,014
105	100	0,02
176	86	0,019
177	86	0,0072
178	96	0,0012
179	99	0,003
180	90	0,02

Verb.	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i [μ M]
181	95	0,0039
182	95	0,0021

Tabelle 20: μ -Affinität der acylierten Amine

Verb.	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i [μ M]
183	103	0,0039
184	101	0,0052
185	100	0,037
186	100	0,018
187	100	0,0085
188	100	0,0052
189	99	0,011
190	99	0,025
191	99	
192	98	0,018
193	96	0,023
194	96	0,0053
195	96	0,015
196	96	0,019
197	96	0,016
198	95	0,015
199	94	0,021
200	94	0,029
201	94	0,016
202	94	0,031
203	94	0,051
204	94	0,018
205	94	0,022
206	93	0,056
207	92	0,028
208	92	0,13
209	92	0,047

Verb.	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i [μ M]
210	92	0,024
211	92	
212	91	0,019
213	91	0,096
214	91	0,028
215	90	0,034
216	90	0,056
217	90	0,062
218	89	
219	89	0,056
220	88	0,15
221	88	0,029
222	88	0,02
223	88	0,02
224	87	
225	87	0,02
226	87	0,058
227	87	0,058
228	87	0,019
229	86	0,039
230	86	0,021
231	86	0,045
232	84	0,074
233	84	0,071
234	84	0,046
235	84	0,061
236	83	0,063
237	83	0,048
238	83	0,038
239	82	0,08
240	82	0,051
241	82	0,068
242	82	0,046
243	82	0,025

Verb.	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i [μ M]
244	82	0,03
245	82	0,066
246	82	0,039
247	82	0,036
248	81	0,088
249	81	0,064
250	81	0,036
251	81	0,091
252	81	0,02
253	80	0,079
254	80	0,056
255	80	0,046
256	80	0,08
257	79	0,081
258	79	0,068
259	79	0,062
260	78	
261	78	0,13
262	78	0,096
263	78	0,028
264	78	0,11
265	78	0,14
266	78	0,036
267	77	0,15
268	76	0,086
269	75	0,047
270	75	0,19
271	75	0,019
272	75	0,09
273	75	0,081
274	74	0,099
275	74	0,1
276	74	0,065
277	74	0,074

Verb.	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i [μ M]
278	74	0,086
279	74	0,14
280	73	0,31
281	73	0,046
282	73	0,11
283	72	0,15
284	72	0,063
285	71	
286	71	0,054
287	71	0,15
288	70	0,16
289	70	0,078
290	70	
291	102	
292	102	0,0013
293	102	0,0046
294	101	0,0083
295	101	0,0073
296	100	0,0003
297	100	0,004
298	100	0,004
299	100	0,001
300	99	0,0014
301	99	0,0027
302	99	0,0016
303	99	0,019
304	99	0,015
305	98	0,012
306	98	0,0099
307	98	0,0062
308	98	0,0074
309	98	0,0056
310	98	0,016
311	98	0,011

Verb.	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i [μ M]
312	97	0,053
313	97	0,035
314	97	0,0042
315	97	0,16
316	96	
317	95	0,029
318	95	0,023
319	95	0,015
320	95	0,028
321	95	0,022
322	95	0,031
323	95	0,015
324	95	0,022
325	94	0,034
326	94	0,011
327	94	0,063
328	94	0,016
329	94	0,035
330	94	0,039
331	93	0,011
332	93	0,02
333	92	0,017
334	92	0,062
335	92	0,033
336	92	0,039
337	92	
338	91	0,028
339	91	0,025
340	91	0,055
341	91	0,013
342	90	0,028
343	90	
344	90	0,013
345	90	0,013

Verb.	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i [μ M]
346	90	0,065
347	90	0,026
348	89	0,03
349	89	0,05
350	89	0,037
351	89	0,058
352	87	
353	87	0,096
354	86	0,053
355	86	0,12
356	86	0,12
357	86	0,06
358	86	0,011
359	86	
360	86	0,035
361	85	0,042
362	85	0,06
363	85	0,038
364	85	0,035
365	85	0,074
366	85	0,056
367	85	0,11
368	84	0,034
369	84	0,068
370	84	0,081
371	84	0,13
372	84	0,033
373	84	0,061
374	84	
375	84	
376	84	0,04
378	83	0,055
379	83	
380	83	0,095

Verb.	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i [μ M]
381	83	0,099
382	83	
383	83	0,086
384	82	0,038
385	82	0,068
386	82	0,1
387	81	0,07
388	81	0,036
389	81	0,058
390	81	
391	81	0,026
392	80	0,18
393	80	0,044
394	79	0,048
395	81	0,046
396	97	0,012
397	97	0,0072
398	101	0,0074
399	80	0,11
400	94	0,023
401	97	0,011
402	96	0,0079
403	81	0,074
404	97	0,019
405	88	0,025
406	81	0,04
407	87	0,048
408	82	0,012
409	84	0,028
410	88	0,0058
411	99	0,011
412	93	0,032
413	81	0,031
414	99	0,0046

Verb.	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i [μ M]
415	99	0,0051
416	86	0,019
417	91	0,031
418	92	0,043
419	86	0,032
420	94	0,016
421	80	0,091
422	83	0,035
423	83	0,015
424	99	0,0027
425	94	0,006
426	99	0,0058
427	84	0,04
428	97	0,0054
429	88	0,055
430	101	0,0044
431	93	0,026
432	95	0,018
433	89	0,0038
434	85	0,024
435	99	0,014
436	91	0,029
437	80	0,1
438	87	0,1
439	85	0,052
440	95	0,015
441	83	0,2
442	86	0,11
443	96	0,04
444	101	0,011
445	86	0,069
446	99	0,0064
447	83	0,13
448	95	0,033

Verb.	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i [μ M]
449	88	0,036
450	89	0,081
451	92	0,024
452	99	0,012
453	83	0,043
454	87	0,051
455	81	0,069
456	96	0,023
457	91	0,04
458	93	0,049
459	90	0,031
460	97	0,0095
461	100	0,017
462	91	0,055
463	104	0,0086
464	92	0,075
465	99	0,0031
466	86	0,041
467	82	0,062
468	83	0,16
469	87	0,057
470	91	0,071
471	82	0,087
472	85	
473	91	0,018
474	100	0,0027
475	97	0,0069
476	87	0,084
477	96	0,013
478	95	0,027

Tabelle 21: Beispiele 491-501

Nr.	Serotonin-Wiederaufnahme, %Hemmung [10 µM]	NA-Wiederaufnahme, %Hemmung [10 µM]
492	3	54
493	38	27
494	40	81
495	7	16
496	18	26
497		101
498		99
499		103
500		101
501		106

In-vivo-Untersuchungen zur Analgesie: Tail-flick Test an der Maus

Die Mäuse wurden jeweils einzeln in einen Testkäfig gesetzt und die Schwanzbasis dem fokussierten Wärmestrahle einer elektrischen Lampe (Tail-flick-Typ 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess) ausgesetzt. Die Lampenintensität wurde so eingestellt, daß die Zeit vom Einschalten der Lampe bis zum plötzlichen Wegzucken des Schwanzes (Schmerzlatenz) bei unbehandelten Mäusen 3 bis 5 Sekunden betrug. Vor der Applikation der Lösungen enthaltend die erfindungsgemäße Verbindung bzw. der jeweiligen Vergleichslösungen wurden die Mäuse innerhalb von fünf Minuten zweimal vorgetestet und der Mittelwert dieser Messungen als Vortestmittelwert berechnet.

Die Lösungen der erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I sowie die Vergleichslösungen wurden dann intravenös appliziert. Die Schmerzmessung wurde jeweils 10, 20, 40 und 60 Minuten nach der intravenösen Applikation durchgeführt. Die analgetische Wirkung wurde als Zunahme der Schmerzlatenz (% des maximal möglichen antinociceptiven Effektes) nach der folgenden Formel bestimmt:

$$[(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] \times 100$$

Hierbei ist die Zeit T_0 die Latenzzeit vor der Applikation, die Zeit T_1 die Latenzzeit nach der Applikation der Wirkstoffkombination und die Zeit T_2 die maximale Expositionsdauer (12 Sekunden).

5

Die vertiefte Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Tail-Flick-Test an der Maus durchgeführt, wie obenstehend beschrieben.

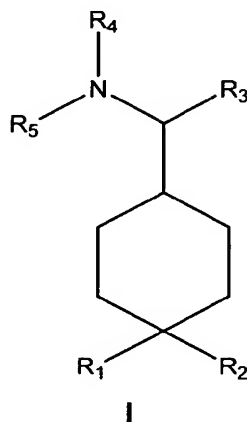
10

Die untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine analgetische Wirkung. Die Ergebnisse ausgewählter Untersuchungen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

Verbindung Nr.	Dosierung mg/kg (i.v.)	Wirkung % MPE	ED ₅₀ i.v. (4,64-21,5)
78			8,94 mg/kg
79	10	76	
80	10	59	
86	21,5	100	
87	10	39	
88	21,5	90	
91	21,5	90	
95	1	100	
98	10	100	
102	10	82	
146	10	21	
148	10	40	

Ansprüche:

1. Substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate der allgemeinen Formel I,

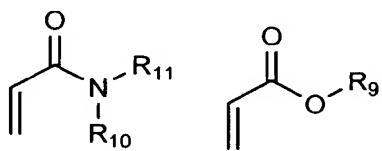


worin

R^1 C_{1-8} -Alkyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{3-10} -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; einen über eine C_{1-4} -Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $(CH_2)_mCHN-OH$, $(CH_2)_nNR^6R^7$ oder $(CH_2)_nOR^8$ bedeutet, wobei n für 0, 1, 2 oder 3 und m für 0, 1 oder 2 steht; oder über eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die gesättigt oder ungesättigt sein kann, verknüpft $C(O)OR^9$; $CONR^{10}R^{11}$ bedeutet;

R^2 H oder OH bedeutet;

oder R^1 und R^2 gemeinsam für



oder =N-OH stehen;

R³ Aryl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder eine über eine C₁₋₃-Alkylgruppe verknüpften Arylrest, der unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein kann, bedeutet;

- 5 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander H; C₁₋₃-Alkyl, unsubstituiert, bedeutet, wobei R⁴ und R⁵ nicht gleichzeitig H bedeuten,

oder die Reste R⁴ und R⁵ zusammen CH₂CH₂OCH₂CH₂, oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

- 10 R⁶ H; C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C₃₋₁₀-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder einen über eine C₁₋₄-Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

- 15 R⁷ H; C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C₃₋₁₀-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder einen über eine C₁₋₄-Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach
20 oder mehrfach substituiert; C(O)NR¹⁰R¹¹, C(S)NR¹⁰R¹¹, SO₂R¹² oder C(O)R¹³ bedeutet;

- R⁸ H; C₁₋₈-Alkyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C₃₋₁₀-Cycloalkyl, gesättigt oder
25 ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine C₁₋₄-Alkylgruppe verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

- R⁹ H; C₁₋₈-Alkyl gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert
30 oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander H; C₃₋₁₀-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder einen über eine C₁₋₄-

Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R¹² Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C₁₋₈-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C₃₋₁₀-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder einen über eine C₁₋₃-Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; bedeutet;

R¹³ C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C₃₋₁₀-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder einen über eine C₁₋₄-Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein kann; bedeutet;

in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

2. Substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate gemäß Anspruch 1, worin R¹ C₁₋₈-Alkyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C₃₋₁₀-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; einen über eine C₁₋₄-Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert und R² OH bedeutet.

3. Substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate gemäß Anspruch 1, worin R¹ (CH₂)_mCHN-OH, (CH₂)_nNR⁶R⁷ oder (CH₂)_nOR⁸ bedeutet, wobei n für 0, 1, 2 oder 3 und m für 0, 1 oder 2 steht; oder über eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die gesättigt oder ungesättigt sein kann, verknüpftes C(O)OR⁹ oder CONR¹⁰R¹¹ bedeutet, und R² H bedeutet.

4. Substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate gemäß Anspruch 1 oder 2, worin R¹ C₁₋₈-Alkyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit Methyl, =O, Phenyl oder CO₂CH₃;

5 Phenyl, Naphthyl, Benzyl, Phenethyl, 2-Pyridyl oder 2-Thienyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, CH₃, Cl, *tert.*-Butyl, Methoxy oder CF₃; Cyclohexyl oder Cyclopentyl bedeutet.

10 5. Substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate gemäß Anspruch 1 oder 2, worin R¹ für 2,4-Difluorphenyl, 4-Fluor-3-methylphenyl, Phenyl, 3-Methoxybenzyl, 4-Chlorphenyl, Benzyl, 2-Methylphenyl, 4-*tert.*-Butylphenyl, Cyclopentyl, 4-Fluorphenyl, Phenethyl, 2-Thienyl, 2,4-Dichlorphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3,5-Difluorphenyl, Isopropyl, Butyl, Ethyl, Hexyl, *sec*-Butyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, Pentyl, Propyl, 3-Fluorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 4-Fluorbenzyl, 4-Chlor-3-
15 trifluormethylphenyl, Cyclohexyl, Isobutyl oder 2,5-Dimethoxyphenyl steht.

6. Substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-3, worin R³ Phenyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃,
20 C₁₋₆-Alkyl; einen über eine C₁₋₃-Alkylkette gebundenen Phenylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl, bedeutet;

25 7. Substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate gemäß Anspruch 6, worin R³ Phenyl, unsubstituiert oder einfach substituiert mit Cl oder F; Phenethyl oder Thienyl bedeutet.

8. Substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-3, worin R⁴ und R⁵ für H oder CH₃ stehen, wobei R⁴ und R⁵ nicht gleichzeitig H bedeuten.

30 9. Substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-3, worin R⁴ und R⁵ zusammen (CH₂)₃₋₆ bedeuten.

10. Substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 3 worin R^6 H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, -CN, SH, SCH_3 , OCH_3 , OH, =O, $CO_2C_2H_5$ oder CO_2CH_3 ; Aryl, unsubstituiert oder einfach oder
5 mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, CN, NH_2 , NO_2 , SH, SCH_3 , OH, OCH_3 , CF_3 , Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder *tert.*-Butyl; oder einen über eine C_{1-4} -Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, CN, NH_2 , NO_2 , SH, SCH_3 , OH, OCH_3 , CF_3 , Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder *tert.*-Butyl, wobei die Alkylkette verzweigt oder unverzweigt,
10 unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit $CO_2C_2H_5$ oder CO_2CH_3 sein kann, bedeutet;

11. Substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate gemäß Anspruch 10, worin R^6 2-Indolyethyl, Phenethyl, 3-Phenylpropyl, Benzyl, Phenyl, 4-Phenylbutyl, 1-(1H-Indol-3-yl)propan-2-yl, 4 2-(3-Indolyl)propionsäuremethylester, jeweils unsubstituiert oder
15 einfach oder mehrfach substituiert mit F oder OCH_3 , bedeutet.

12. Substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate gemäß Anspruch 10, worin R^6 H bedeutet.

20 13. Substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 3 worin R^7 $C(O)R^{13}$ bedeutet.

25 14. Substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 3 worin R^8 H; einen über eine C_{1-4} -Alkylgruppe verknüpften Phenylrest, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, CN, NH_2 , NO_2 , SH, SCH_3 , OH, OCH_3 , CF_3 , Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder *tert.*-Butyl, bedeutet.

30 15. Substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate gemäß Anspruch 14, worin R^8 Benzyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F bedeutet.

16. Substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 3, worin R^9 C_{1-8} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt.

17. Substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 3, worin R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander H; Phenyl, Naphthyl oder einen über eine C₁₋₄-Alkylkette verknüpften Phenyl- oder Indolylrest, jeweils unsubstituiert oder substituiert mit F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, SH, SCH₃, OH, OCH₃, CF₃, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder *tert.*-Butyl.

18. Cyclohexylmethyl-Derivate gemäß Anspruch 17, worin R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander H; Naphthyl, Phenyl oder Benzyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit CF₃, F, NO₂ oder Br; oder Cyclohexyl, wobei R¹⁰ und R¹¹ nicht gleichzeitig H bedeuten.

19. Cyclohexylmethyl-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 3, worin R¹² Naphthyl, Phenyl oder Benzyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, SH, SCH₃, OH, OCH₃, CF₃, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder *tert.*-Butyl bedeutet.

20. Substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 3, worin R¹³ H; C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, -CN, NH-C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, =O, O-Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl; C₃₋₁₀-Cycloalkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, -CN, NH-C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, =O, O-Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, NO₂, SH, Pyridyl, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Phenyl, OH, (CH₂)₀₋₃O-C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₃-Alkyl-C₃₋₆-Cycloalkyl, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, O-Phenyl, Phenyl, Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl, Dihydrobenzofuran, SO₂Phenyl oder SO₂C₁₋₆-Alkyl; oder einen über eine C₁₋₄-Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, NO₂, SH, Pyridyl, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Phenyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, O-Phenyl, Phenyl, Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl, SO₂Phenyl oder SO₂C₁₋₆-Alkyl, wobei die Alkylkette verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert

oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, -CN, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, O-Benzyl, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl sein kann; bedeutet;

- 5 21. Substituierte Cyclohexylmethyl-Derivate gemäß Anspruch 20, worin R¹³ Methyl, Ethyl, Phenyl, Benzyl, 3-Pentyl, n-Propyl, Benzothienyl, 1-(4-Chlorphenyl)-cyclopentyl, 4-Propylphenyl, 3-Cyanophenyl, 3-Chlorphenyl, 5-Chlor-4-methoxythiophen-3-yl, 3-Fluor-5-trifluormethylphenyl, 4-Fluor-5-trifluormethylphenyl, 2-Thienyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,4,5-Trifluorphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Methylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2,2-Dimethylpropyl, 2-*tert*-Butyl-5-methyl-pyrazol-3-yl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 2-Fluor-5-trifluormethylphenyl, 4-Chlorbenzyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Methylsulfanyl-3-pyridyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 2-Ethylsulfanyl-3-pyridyl, 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-yl, 1-Phenoxyethyl, *tert*.-Butylphenyl, 2-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-3-pyridyl, 2-*p*-Tolyloxy-3-pyridyl, 3-Chlor-4-(sulfonyl-2-propyl)-thiophen-2-yl, 5-Methylisoxazol-3-yl, 5-Brom-3-pyridyl, Naphthyl, 2-Methyl-5-(4-chlor-phenyl)-furan-3-yl, 4-(4-Chlor-phenylsulfonyl)-3-methyl-thiophen-2-yl, 1-Phenylpropyl, Adamantyl, 2-Phenyl-thiazol-4-yl, 4-Methyl-2-phenyl-thiazol-5-yl, 2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-thiazol-4-yl, 3-Methylphenyl, 3-Chlor-4-methylsulfonyl-thiophen-2-yl, Benzyloxymethyl, Methylthienyl, 4-Brom-2-ethyl-5-methyl-pyrazol-3-yl, 2,5-Dimethylfuryl, 5-Pyridin-2-yl-thiophen, 3-Chlor-4-fluorphenyl, Cyclohexyl, 3-Nitrophenyl, 2,5-Difluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Trifluormethyl-5-fluor-phenyl, 4-Chlorphenoxy-methyl, 2-Bromphenyl, Cyclopentyl, Benzothiadiazolyl, Diphenylmethyl, 2-Methylphenyl, 3-Methoxybenzyl, 2,4,6-Trichlorphenyl, 2-Butyl, 2-Chlorphenyl, 3,5-Dinitrophenyl, 4-Cyanophenyl, 2,4-Dichlor-5-fluorphenyl, 2-Chlor-3-pyridyl, 4-Nitrophenyl, 2,3,4,5,6-Pentafluorphenyl oder 3-(2,6-Dichlor-phenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl, 5-Chlor-4-methylthiophen-3-yl, 4-Fluorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Methylphenyl, 3-Bromphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 4-Cyanophenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlor-5-fluorphenyl, 2-Chlorpyridin-3-yl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 2,3,6-Trifluorphenyl, 2-(4-Chlorphenoxy)-3-pyridyl, 3,4-Difluorphenyl, 2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-4-methyl-thiazol-5-yl, 3-Methyl-oxadiazolyl, 3-Phenyl-oxadiazolyl, 3-Cyclopropylmethyl-oxadiazolyl, 3-Methoxymethyl-oxadiazolyl oder 2,4-Dimethoxyphenyl bedeutet.
- 10
15
20
25
30

22. Substituierte Cyclohexylmethylderivate gemäß Anspruch 1 aus der Gruppe

- (16) 4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexanon-oxim
 (17) 4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
 (18) 4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanon-oxim
 5 (19) 4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexylamin
 (20) 4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanon-oxim
 (21) 4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexylamin
 (22) 4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanonoxim
 (23) 4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
 10 (24) 4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexanonoxim
 (25) 4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylamin
 (26) 4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexanon oxim
 (27) 4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylamin
 (29) 4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexan-carbaldehyd-oxim
 15 (30) [(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-phenyl-methyl]-dimethylamin
 (32) 4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanecarbaldehydoxim
 (33) [(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-(4-fluorphenyl)-methyl]-dimethylamin
 (35) 4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanecarbaldehydoxim
 (36) [(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-(3-fluorphenyl)-methyl]-dimethylamin
 20 (38) 4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanecarbaldehydoxim
 (39) [(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-(4-chlorphenyl)-methyl]-dimethylamin
 (41) 4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexanecarbaldehydoxim
 (42) [(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-thiophen-2-yl-methyl]-dimethylamin
 (44) 4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexanecarbaldehydoxim
 25 (45) [1-(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-3-phenyl-propyl]-dimethylamin
 (47) [4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetaldehyd-oxim
 (48) 2-[4-Dimethylamino-phenyl-methyl]-cyclohexyl]-ethylamin
 (50) {4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehydoxim
 (51) 2-{4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethylamin
 30 (53) {4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehydoxim
 (54) 2-{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethylamin
 (56) {4-[Dimethylamino-(4-chlorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehydoxim
 (66) 2-{4-[Dimethylamino-(4-chlorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethylamin
 (68) 2-{4-((dimethylamino)(thiophen-2-yl)methyl)cyclohexyl}acetaldehydoxim
 35 (69) 2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethylamin
 (71) [4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-acetaldehydeoxim
 (72) {1-[4-(2-Amino-ethyl)-cyclohexyl]-3-phenyl-propyl}-dimethylamin

- (111) 4-[Dimethylamino-phenyl-methyl]-cyclohexanol
- (112) 4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanol
- (113) 4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanol
- (114) 4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanol
- 5 (115) 4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexanol
- (116) 4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexanol
- (117) [4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-methanol
- (118) {4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-methanol
- (119) {4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-methanol
- 10 (120) {4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-methanol
- (121) [4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-methanol
- (122) [4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-methanol
- (123) [4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyliden]-essigsäure-ethylester
- (124) [4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-essigsäure-ethylester
- 15 (125) 2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethanol
- (126) {4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyliden}-essigsäure-ethylester
- (127) {4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-essigsäure-ethylester
- (128) 2-{4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethanol
- (129) {4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyliden}-essigsäure-ethylester
- 20 (130) {4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-essigsäure-ethylester
- (131) 2-{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethanol
- (132) 3-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acrylsäure-ethylester
- (133) 3-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-propionsäureethylester
- (134) 3-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-propan-1-ol
- 25 (135) 3-{4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acrylsäureethylester
- (136) 3-{4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-propionsäureethyl-ester
- (137) 3-{4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-propan-1-ol
- (138) 3-{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acrylsäure-ethylester
- (139) 3-{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-propionsäureethyl-ester
- 30 (140) 3-{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-propan-1-ol
- (141) 3-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-acrylsäureethylester
- (142) 3-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-propionsäureethylester
- (143) 3-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-propan-1-ol
- (73) 1-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-3-(naphthalen-1-yl)harnstoff
- 35 (74) 1-(2,4-Difluorphenyl)-3-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)harnstoff
Hydrochlorid

- (75) 1-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-3-(3-(trifluormethyl)phenyl)harnstoff Hydrochlorid
- (76) 1-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-3-(2-nitrophenyl)harnstoff Hydrochlorid
- 5 (77) 1-(3-Bromphenyl)-3-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)harnstoff Hydrochlorid
- (78) 1-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-3-phenylharnstoff Hydrochlorid
- (79) 1-Benzyl-3-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)harnstoff
- (80) 1-Cyclohexyl-3-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)harnstoff
- 10 (81) 1-(4-Bromphenyl)-3-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)harnstoff
- (82) 1-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-3-(4-methoxyphenyl)harnstoff
- (83) N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexanamin hydrochlorid
- (84) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-N-phenethylcyclohexanamin Hydrochlorid
- 15 (85) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-N-(3-phenylpropyl)cyclohexanamin Dihydrochlorid
- (86) N-Benzyl-4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexanamin Hydrochlorid
- (87) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-N-(4-phenylbutyl)cyclohexanamin Hydrochlorid
- 20 (88) N-(1-(1H-Indol-3-yl)propan-2-yl)-4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)-cyclohexanamin Hydrochlorid
- (89) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-4-methoxybenzenamin Hydrochlorid
- (90) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-N-(4-methoxybenzyl)cyclohexanamin
- 25 Dihydrochlorid
- (91) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-N-(4-fluorbenzyl)cyclohexanamin Hydrochlorid
- (92) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzenamin Hydrochlorid
- (93) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-2-ethylbutanamid
- 30 Hydrochlorid
- (94) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzamid Hydrochlorid
- (95) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(3-phenylpropyl)acetamid Hydrochlorid
- (96) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-phenylacetamid
- 35 Hydrochlorid
- (97) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(4-phenylbutyl)propionamid Hydrochlorid

- (98) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(4-phenylbutyl)acetamid
Hydrochlorid
- (99) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(4-methoxyphenyl)acetamid
Hydrochlorid
- 5 (100) N-Benzyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)acetamid
Hydrochlorid
- (101) N-Benzyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-2-ethylbutanamid
Hydrochlorid
- (102) N-Benzyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)butyramid
10 Hydrochlorid
- (103) N-Benzyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-4-fluorbenzamid
Hydrochlorid
- (104) N-Benzyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzamid
Hydrochlorid
- 15 (105) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-2-ethyl-N-phenylbutanamid
Hydrochlorid
- (106) 4-Chlor-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzolsulfonamid
Hydrochlorid
- (107) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-4-methoxybenzolsulfonamid
20 Hydrochlorid
- (108) 4-tert-Butyl-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzolsulfonamid
Hydrochlorid
- (109) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-2-nitrobenzolsulfonamid
Hydrochlorid
- 25 (110) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)benzolsulfonamid Hydrochlorid
- (144) 4-(benzyloxy)cyclohexyl)-N,N-dimethyl(phenyl)methanamin Hydrochlorid
- (145) 4-(4-Fluorbenzyloxy)cyclohexyl)-N,N-dimethyl(phenyl)methanamin Hydrochlorid
- (146) trans-N,N-dimethyl(4-phenethylcyclohexyl)(phenyl)methanamin Hydrochlorid
- (147) 1-Benzyl-4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexanol Hydrochlorid
- 30 (148) 4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol Hydrochlorid
- (149) 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexanol
- (150) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-1-(4-fluor-3-methylphenyl)cyclohexanol
- (151) 4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-1-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-cyclohexanol
- (152) 1-Benzyl-4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexanol
- 35 (153) 4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-1-phenethyl-cyclohexanol
- (154) 4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-1-pentyl-cyclohexanol
- (155) 1-(3,5-Dichlor-phenyl)-4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexanol

- (156) 4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-1-(3-methoxy-benzyl)-cyclohexanol
- (157) 1-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexanol
- (158) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-phenyl-cyclohexanol
- 5 (159) 1-Benzyl-4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanol
- (160) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-cyclohexanol
- (161) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-o-tolyl-cyclohexanol
- (162) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(4-fluor-phenyl)-cyclohexanol
- 10 (163) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-phenethyl-cyclohexanol
- (164) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanol
- (165) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-p-tolyl-cyclohexanol
- (166) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(3,5-difluor-phenyl)-cyclohexanol
- (167) 1-Butyl-4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanol
- 15 (168) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-hexyl-cyclohexanol
- (169) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-pentyl-cyclohexanol (polareres Diastereomer)
- (170) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-pentyl-cyclohexanol (unpolareres Diastereomer)
- 20 (171) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(3-fluor-phenyl)-cyclohexanol
- (172) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(4-fluor-benzyl)-cyclohexanol
- (173) 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-1-(3-methoxy-benzyl)-cyclohexanol
- (174) Methyl 2-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propanoat (polareres Diastereomer)
- 25 (175) Methyl 2-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propanoat (unpolareres Diastereomer)
- (176) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(4-methoxybenzyl)acetamid
- (177) N-(1-(1H-indol-3-yl)propan-2-yl)-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)acetamid (polareres Diastereomer)
- 30 (178) N-(1-(1H-indol-3-yl)propan-2-yl)-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)acetamid (unpolareres Diastereomer)
- (179) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-(4-fluorbenzyl)acetamid
- (180) N-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)-N-phenylbutyramid
- 35 (181) N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-N-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)-cyclohexyl)butyramid

- (182) N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-N-(4-
((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)acetamid
- (183) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 5 (184) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentancarbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (185) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-4-propyl-benzamid
- (186) 3-Cyano-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (187) 3-Chlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- 10 (188) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (189) 3,4-Dichlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (190) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-3-fluor-5-trifluormethyl-benzamid
- 15 (191) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- (192) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-4-fluor-3-trifluormethyl-benzamid
- (193) Thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 20 (194) 3,5-Dichlor-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (195) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (196) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2,4,5-trifluor-benzamid
- 25 (197) 3-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (198) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-4-methyl-benzamid
- (199) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-3-methoxy-benzamid
- (200) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-3,3-dimethyl-butyramid
- (201) 2-tert-Butyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 30 (202) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-2,4-dimethoxy-benzamid
- (203) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-3-trifluormethyl-benzamid
- (204) N-[4-(Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl)-cyclohexyl]-3,5-difluor-benzamid
- (205) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-fluor-5-trifluormethyl-benzamid
- 35 (206) 2-(4-Chlor-phenyl)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid
- (207) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-2-methoxy-benzamid

- (208) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-2-methylsulfanyl-nicotinamid
- (209) 3,4-Dichlor-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid
- 5 (210) N-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-4-fluor-3-trifluormethyl-benzamid (polareres Diastereomer)
- (211) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- (212) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-3,4,5-trimethoxy-benzamid
- 10 (213) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-2-ethylsulfanyl-nicotinamid
- (214) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (215) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-phenoxy-propionamid unpolareres Diastereomer
- 15 (216) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2,4-dimethoxy-benzamid
- (217) 4-tert-Butyl-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (218) 2-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-nicotinamid
- 20 (219) 2-(4-Chlor-phenyl)-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid
- (220) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-2-p-tolyloxy-nicotinamid
- (221) 3-Chlor-4-(propan-2-sulfonyl)-thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 25 (222) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-phenoxy-propionamid (polareres Diastereomer)
- (223) 2-tert-Butyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (224) 5-Methyl-isoxazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 30 (225) 5-Brom-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-nicotinamid
- (226) Naphthyl-1-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (227) N-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-4-fluor-3-trifluormethyl-benzamid (unpolareres Diastereomer)
- 35 (228) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-3,3-dimethyl-butyramid (polareres Diastereomer)

- (229) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (230) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid
- 5 (231) Benzo[b]thiophen-2-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- (232) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (233) 4-(4-Chlor-benzenesulfonyl)-3-methyl-thiophen-2--carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 10 (234) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-phenyl-butyramid (unpolareres Diastereomer)
- (235) 5-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-nicotinamid
- (236) Adamantan-1-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (237) 2-Phenyl-thiazol-4--carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 15 (238) 4-Methyl-2-phenyl-thiazol-5--carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (239) 2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-thiazol-4-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 20 (240) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-phenyl-acetamid
- (241) 3-Chlor-N-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (242) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-4-methyl-benzamid
- (243) 3,5-Dichlor-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid
- (244) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2,3,6-trifluor-benzamid
- 25 (245) Thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid (unpolareres Diastereomer)
- (246) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-3,3-dimethyl-butyramid (unpolareres Diastereomer)
- (247) 2-tert-Butyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 30 (248) N-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-3-methyl-benzamid
- (249) Thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid (polareres Diastereomer)
- (250) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-phenyl-butyramid (polareres Diastereomer)
- 35 (251) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-butyramid

- (252) 3-Chlor-4-methanesulfonyl-thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (253) 4-(4-Chlor-benzenesulfonyl)-3-methyl-thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 5 (254) 2-Benzyl-oxy-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid
- (255) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-thiophen-2-yl-acetamid
- (256) 4-Methyl-2-phenyl-thiazol-5-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- (257) 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-nicotinamid
- 10 (258) N-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-4-fluor-benzamid
- (259) 5-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-nicotinamid
- (260) 4-Brom-2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- 15 (261) 3-Cyano-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- (262) N-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-fluor-benzamid
- (263) 3-Brom-N-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid
- (264) 2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- 20 (265) 2,5-Dimethyl-furan-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- (266) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- (267) 5-Pyridin-2-yl-thiophen-2-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
- 25 (268) 4-Brom-2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (269) 3-Chlor-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-fluor-benzamid
- 30 (270) 3,4-Dichlor-N-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid
- (271) N-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2,4,5-trifluor-benzamid
- (272) Cyclohexancarbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
- (273) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-phenyl-butyramid
- (274) 2-(4-Chlor-phenyl)-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid
- 35 (275) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-3-nitro-benzamid
- (276) N-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-2,5-difluor-benzamid

- (277) 3-Brom-N-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-benzamid
(278) N-[4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-2,6-difluor-benzamid
(279) 2,5-Dimethyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
5 (280) 3-Chlor-N-[4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl]-4-fluor-benzamid
(281) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-5-fluor-2-trifluormethyl-benzamid
(282) 5-Methyl-isoxazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
10 (283) 2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-4-methyl-thiazol-5-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-amid
(284) 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid
(285) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl)-cyclohexyl]-amid
15 (286) 2-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
(287) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2,6-dimethoxy-benzamid
(288) Cyclopentancarbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
(289) 2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-thiazol-4-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
20 (290) Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-carbonsäure-[4-(dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl)-cyclohexyl]-amid
(291) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-thiophen-2-yl-acetamid
25 (292) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
(293) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
(294) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3,4-difluor-benzamid
30 (unpolareres Diastereomer)
(295) N-[4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl]-3,3-dimethyl-butynamid
(296) 2-Brom-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
(297) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2,2-diphenyl-acetamid
35 (298) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3,3-dimethyl-butynamid

- (299) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-methylsulfanyl-nicotinamid
- (300) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2,6-dimethoxy-benzamid
- 5 (301) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3,3-dimethyl-butynamid
- (302) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (303) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- 10 (304) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-phenoxy-propionamid
- (305) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-methoxy-benzamid
- 15 (306) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-phenyl-acetamid
- (307) 3-Brom-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
- (308) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3-fluor-5-trifluormethyl-benzamid
- (309) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-3,3-dimethyl-butynamid
- 20 (310) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-ethylsulfanyl-nicotinamid
- (311) 2-(4-Chlor-phenyl)-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-acetamid
- 25 (312) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2,2-diphenyl-acetamid
- (313) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2,6-difluor-benzamid
- (314) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- 30 (315) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methylsulfanyl-nicotinamid
- (316) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-thiophen-2-yl-acetamid
- 35 (317) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-methyl-benzamid (unpolareres Diastereomer)

- (318) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentan-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (319) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenyl-acetamid (polareres Diastereomer)
- 5 (320) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-(3-methoxy-phenyl)-acetamid
- (321) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-phenyl-butyramid
- (322) N-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-3,3-dimethyl-butyramid
- 10 (323) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-phenoxy-propionamid
- (324) 2-(4-Chlor-phenyl)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-acetamid
- (325) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-methyl-benzamid (polareres Diastereomer)
- 15 (326) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3-trifluormethyl-benzamid (unpolareres Diastereomer)
- (327) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentan-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- (328) Thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- 20 (329) 3,5-Dichlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
- (330) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- (331) 3-Chlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
- 25 (332) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenoxy-propionamid (polareres Diastereomer)
- (333) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3-trifluormethyl-benzamid (polareres Diastereomer)
- (334) Thiophen-2-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid (polareres Diastereomer)
- 30 (335) 2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (336) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid (unpolareres Diastereomer)
- 35 (337) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-p-tolyloxy-nicotinamid
- (338) 2,4,6-Trichlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid

- (339) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentan-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (340) Thiophen-2-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid (unpolareres Diastereomer)
- 5 (341) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenoxy-propionamid (unpolareres Diastereomer)
- (342) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methyl-butynamid (polareres Diastereomer)
- (343) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-thiophen-2-yl-acetamid
- 10 (344) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- (345) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- 15 (346) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenoxy-propionamid
- (347) 3-Cyano-N-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
- (348) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenyl-acetamid (unpolareres Diastereomer)
- 20 (349) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-(3-methoxy-phenyl)-acetamid
- (350) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-fluor-3-t-rifluormethyl-benzamid
- 25 (351) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-ethylsulfanyl-nicotinamid
- (352) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-p-tolyloxy-nicotinamid (polareres Diastereomer)
- (353) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- 30 (354) 2-Chlor-N-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-benzamid
- (355) 2-Chlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-nicotinamid
- (356) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-4-propyl-benzamid
- 35 (357) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3,4-difluor-benzamid (polareres Diastereomer)

- (358) 3-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
- (359) N-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-thiophen-2-yl-acetamid
- 5 (360) 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-nicotinamid (unpolareres Diastereomer)
- (361) 2,4-Dichlor-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-benzamid
- (362) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3-methyl-benzamid
- (363) 2-Brom-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-benzamid
- 10 (364) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-3-trifluormethyl-benzamid
- (365) 2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- (366) 2-tert-Butyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- 15 (367) 3-Chlor-4-(propan-2-sulfonyl)-thiophen-2-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (368) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methoxy-benzamid
- 20 (369) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-3-trifluormethyl-benzamid
- (370) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentan-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- (371) 3,5-Dichlor-N-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-benzamid
- 25 (372) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid (polarere Diastereomer)
- (373) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure {4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- 30 (374) 2-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-nicotinamid
- (375) 4-Brom-2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (376) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- 35 (378) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methyl-butyramid (unpolareres Diastereomer)

- (379) 5-Methyl-isoxazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (380) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- 5 (381) N-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methylsulfanyl-nicotinamid
- (382) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-p-tolyloxy-nicotinamid
- (383) 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-nicotinamid (polareres Diastereomer)
- 10 (384) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-methyl-benzamid
- (385) 5-Methyl-isoxazol-3-carbonsäure-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
- 15 (386) 5-Brom-N-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-nicotinamid
- (387) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-methyl-butynamid
- (388) N-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-ethylsulfanyl-nicotinamid
- (389) N-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-2-p-tolyloxy-nicotinamid (unpolareres Diastereomer)
- 20 (390) 4-Brom-2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-amid
- (391) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-2-phenoxy-propionamid
- 25 (392) N-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylmethyl]-3,5-dinitro-benzamid
- (393) N-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-3-methoxy-benzamid
- (394) 2-Brom-N-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-benzamid
- 30 (395) 2-Brom-N-(2-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid
- (396) 2-Brom-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid
- (397) 3-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid (polareres Diastereomer)
- 35 (398) 3-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid (unpolareres Diastereomer)

- (399) 3-Chlor-N-(2-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid
- (400) 3-Chlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid (unpolareres Diastereomer)
- 5 (401) 3-Chlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid (polareres Diastereomer)
- (402) 2-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
- (403) 2-Chlor-N-(2-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid
- 10 (404) 2-Chlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid
- (405) 4-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
- (406) 4-Chlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid
- 15 (407) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-4-fluor-benzamid
- (408) N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-4-fluor-benzamid
- (409) N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-4-fluor-benzamid
- 20 (410) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-fluor-benzamid
- (411) N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-fluor-benzamid
- (412) N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3-methyl-benzamid
- 25 (413) 2,6-Dichlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
- (414) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-methoxy-benzamid
- (415) N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-methoxy-benzamid
- (416) 3,4-Dichlor-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
- 30 (417) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-methyl-benzamid (polareres Diastereomer)
- (418) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-methyl-benzamid (unpolareres Diastereomer)
- (419) N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-methyl-benzamid
- 35 (420) N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-methyl-benzamid

- (421) 4-Cyano-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
(422) 3-Chlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-
benzamid (polareres Diastereomer)
(423) 3-Chlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-
5 benzamid (unpolareres Diastereomer)
(424) 3-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-
benzamid
(425) 2-Chlor-N-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-
benzamid
10 (426) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-4-fluor-
benzamid
(427) N-(2-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-fluor-
benzamid
(428) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-fluor-
15 benzamid
(429) N-(2-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3-methyl-
benzamid
(430) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-3-methyl-
benzamid
20 (431) 2,6-Dichlor-N-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-
benzamid
(432) N-(2-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-methoxy-
benzamid
(433) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-3,5-difluor-benzamid
25 (434) N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3,5-difluor-
benzamid
(435) N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3,5-difluor-
benzamid
(436) N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2,4-difluor-
30 benzamid
(437) 2,4-Dichlor-N-(2-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-5-
fluor-benzamid
(438) 2,4-Dichlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-5-
fluor-benzamid (polareres Diastereomer)
35 (439) 2,4-Dichlor-N-(2-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-5-
fluor-benzamid (unpolareres Diastereomer)

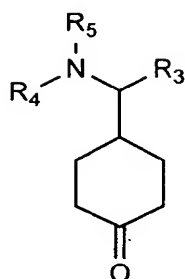
- (440) 2,4-Dichlor-N-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-5-fluor-benzamid
- (441) 2-Chlor-N-(2-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-nicotinamid
- 5 (442) Naphthalen-2-carbonsäure(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-amid
- (443) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-4-propyl-benzamid
- (444) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-3,4-difluor-benzamid
- 10 (445) N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3,4-difluor-benzamid
- (446) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-3,4-difluor-benzamid
- (447) N-(2-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-3-methoxy-benzamid
- 15 (448) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2,2-diphenyl-acetamid
- (449) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentan-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (450) 2-Benzoyloxy-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-acetamid
- 20 (451) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-phenyl-acetamid
- (452) Thiophen-2-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (453) N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-(3-methoxy-phenyl)-acetamid
- 25 (454) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-(3-methoxy-phenyl)-acetamid
- (455) N-(2-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2-phenyl-butyramid
- (456) N-{2-[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-phenyl-butyramid
- 30 (457) Benzo[b]thiophen-2-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (458) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-4-nitro-benzamid
- (459) 3-Brom-N-(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-benzamid
- 35 (460) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2,3,4,5,6-pentafluor-benzamid

- (461) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2,6-difluor-benzamid
- (462) N-(2-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-2,6-difluor-benzamid
- 5 (463) 2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (464) 2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-amid
- (465) Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- 10 (466) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2-methylsulfanyl-nicotinamid
- (467) 2-Methyl-5-phenyl-furan-3-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (468) 2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-thiazol-4-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- 15 (469) 3-(2,6-Dichlor-phenyl)-5-methyl-isoxazol-4-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (470) 2-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-nicotinamid (polareres Diastereomer)
- 20 (471) 2-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-nicotinamid (unpolareres Diastereomer)
- (472) Benzo[1,2,3]thiadiazol-5-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (473) 5-Brom-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-nicotinamid
- 25 (474) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- (475) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-(2-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-ethyl)-amid
- (476) 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-{2-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
- 30 (477) 3-Cyano-N-{2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-benzamid
- (478) N-{2-[4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-2,4-dimethoxy-benzamid
- (479) 2-Chlor-N-((4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)benzamid
- 35 (480) N-((4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-4-fluorbenzamid
- (481) N-(2-(4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)ethyl)-4-fluorbenzamid
- (482) N-((4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-2-fluorbenzamid

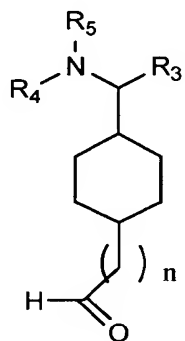
- (483) N-((4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-3-methylbenzamid
 (484) N-((4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-2-methoxybenzamid
 (485) N-(2-(4-((dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)ethyl)-3,5-dimethoxybenzamid
 5 (486) N-((4-((Dimethylamino)(3-fluorphenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-2,6-dimethoxybenzamid
 (487) N-((4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)cyclohexyl)methyl)-2,4-difluorbenzamid
 (488) N-((4-((Dimethylamino)(thiophen-2-yl)methyl)cyclohexyl)methyl)-3-methoxybenzamid
 10 (489) N-((4-((Dimethylamino)(thiophen-2-yl)methyl)cyclohexyl)methyl)-3,4,5-trimethoxybenzamid
 (490) 4-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)-1-(4-fluor-3-methylphenyl)cyclohexanol
 (491) N-Cyclohexyl-2-(4-(2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)cyclohexyl)acetamid
 (492) N-(3-Methoxyphenyl)-2-(4-(2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)cyclohexyl)acetamid
 15 (493) N-(4-Methoxyphenyl)-2-(4-(piperidin-1-yl(p-tolyl)methyl)cyclohexyliden)acetamid
 (494) N-Phenethyl-2-(4-(piperidin-1-yl(p-tolyl)methyl)cyclohexyliden)acetamid
 (495) 2-(4-(2-Phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)cyclohexyliden)-N-(pyridin-2-ylmethyl)acetamid
 (496) N-Benzyl-N-methyl-2-(4-(piperidin-1-yl(p-tolyl)methyl)cyclohexyliden)acetamid
 20 (497) 3-Thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonsäure [4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amid
 (498) 3-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonsäure {2-[4-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
 (499) 3-Phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonsäure {4-[dimethylamino-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
 25 (500) 3-Cyclopropylmethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonsäure {4-[dimethylamino-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-amid
 (501) 3-Methoxymethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonsäure {2-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-ethyl}-amid
 30

23. Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Cyclohexylmethyl-Derivates gemäß Anspruch 1, worin R^1 $(CH_2)_nC(O)H$ bedeutet, wobei Ketone der allgemeinen Formel **G**

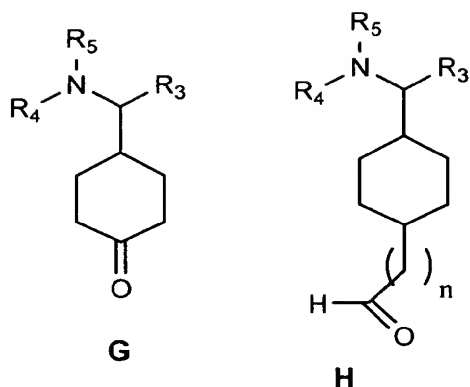
218

**G**

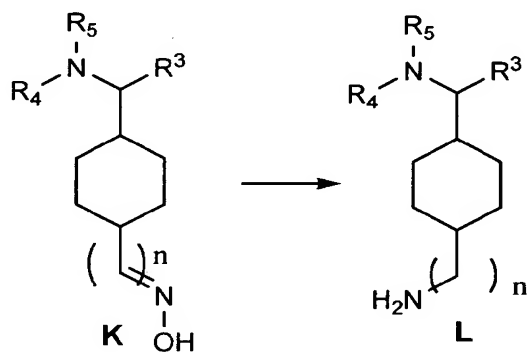
mit (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid und einer starken Base,
beispielsweise Kalium-tert-butylat, bei einer Temperatur von -20°C und +30°C zu den
entsprechenden Aldehyden **H** umgesetzt werden, wobei der Reaktionsschritt
gegebenenfalls für die Synthese von Aldehyden mit $n > 0$ wiederholt wird.

**H**

24. Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Cyclohexylmethyl-Derivates
gemäß Anspruch 1, worin R¹ (CH₂)_mCHN-OH, =N-OH, (CH₂)_nNH₂ bedeutet, wobei
das Keton **G** bzw. die Aldehyde **H**

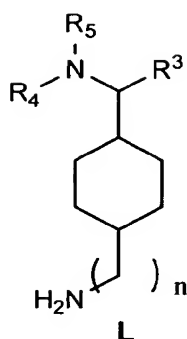


durch Umsetzung mit Hydroxylamin Hydrochlorid in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Ethanol, unter Zugabe einer Base, beispielsweise einem basischen Ionenaustauscher Amberlyst zu Oximen der allgemeinen Formel **K** umgesetzt werden und die Amine der allgemeinen Formel **L** durch Umsetzung mit einem Reduktionsmittel, beispielsweise LiAlH_4 erhalten werden.



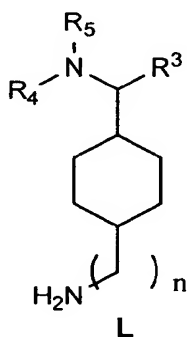
25. Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Cyclohexylmethyl-Derivates gemäß Anspruch 1, worin R^1 $(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ bedeutet, wobei Amine der allgemeinen Formel **L**

220



mit Carbonsäuren oder Sulfonsäuren unter Zugabe von Kupplungsreagenzien oder durch Aktivierung der Säurekomponente, insbesondere durch Herstellung des Säurechlorids, verknüpft werden.

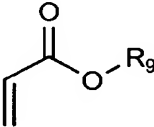
26. Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Cyclohexylmethyl-Derivates gemäß Anspruch 1, worin R^1 $(CH_2)_nNHC(O)NR^{10}R^{11}$ bzw. $(CH_2)_nNHC(S)NR^{10}R^{11}$ bedeutet, wobei Amine der allgemeinen Formel L

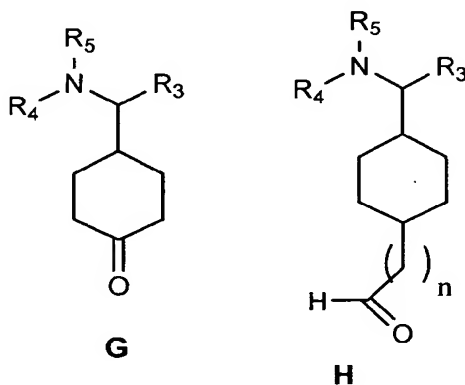


mit geeigneten Isocyanaten der allgemeinen Formel $R^{10}-N=C=O$ bzw. Isothiocyanaten der allgemeinen Formel $R^{10}-N=C=S$, ggf. in Gegenwart wenigstens einer Base, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umgesetzt wird, worin R^1 $(CH_2)_nNHC(O)NR^{10}R^{11}$ oder $(CH_2)_nNHC(S)NR^{10}R^{11}$ und R^{11} H bedeutet und diese Verbindung gegebenenfalls in Gegenwart wenigstens einer Base mit einer Verbindung der allgemeinen Formel $LG-R^{11}$, worin LG für eine Abgangsgruppe steht, und R^{11} die vorstehend genannte Bedeutung mit Ausnahme von Wasserstoff hat, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umgesetzt wird, worin R^1

$(\text{CH}_2)_n\text{NHC(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{NHC(S)NR}^{10}\text{R}^{11}$ bedeutet, wobei R^{11} nicht H bedeutet.

27. Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Cyclohexylmethyl-Derivates gemäß Anspruch 1, worin R^1 eine über eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die gesättigt oder ungesättigt sein kann, verknüpft C(O)OR^9 bedeutet;

oder R^1 und R^2 gemeinsam für  stehen, wobei ein Phosphonoessigsäureester, vorzugsweise Phosphonoessigsäure-trimethylester oder Phosphonoessigsäure-triethylester, zunächst mit einer starken Base, vorzugsweise Kalium-*tert.*butylat, Natriumhydrid oder Butyllithium, dann mit einem Keton der allgemeinen Formel **G** oder einem Aldehyd **H**

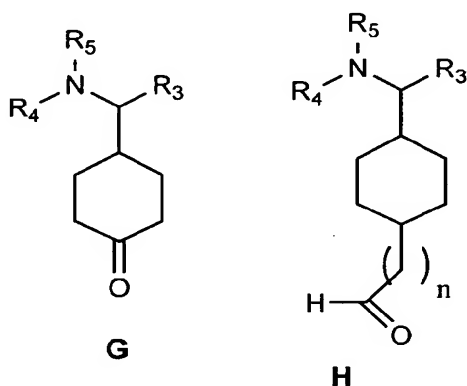


umgesetzt wird und gegebenenfalls die Ester mit einer geeigneten wässrigen, basischen Lösung, bevorzugt mit Kaliumhydroxid- oder Lithiumhydroxid-Lösung, bei RT oder leicht erhöhter Temperatur zu den korrespondierenden Carbonsäuren hydrolysiert werden oder die Doppelbindung reduziert, bevorzugt durch heterogene, katalytische Hydrierung an Palladium- oder Platin-Katalysatoren oder durch homogen katalysierte Hydrierung mit Rhodium-Katalysatoren, jeweils bei Temperaturen zwischen RT und 60°C und unter Wasserstoff-Drücken zwischen 1 bar und 6 bar, besonders bevorzugt bei RT unter einem Wasserstoffdruck zwischen 2 und 3 bar an Palladium auf Kohle. Anschließend wird wie oben beschrieben mit der

Esterhydrolyse weiterverfahren. Die Ester können mit einem Reduktionsmittel, beispielsweise LiAlH_4 , zu den entsprechenden Alkoholen reduziert werden.

28. Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Cyclohexylmethyl-Derivates gemäß Anspruch 1, worin R^1 für $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ steht, wobei Carbonsäuren gemäß Anspruch 27 in Gegenwart wasserentziehender Mittel oder nach Überführung in ein Säurechlorid oder einen Aktivester mit einem primären oder sekundären Amin umgesetzt werden.

29. Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Cyclohexylmethyl-Derivates gemäß Anspruch 1, worin R^1 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^8$ bedeutet, wobei das Keton **G** bzw. die Aldehyde **H**



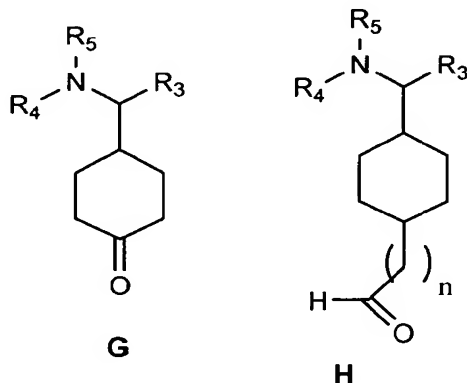
durch Umsetzung mit einem Reduktionsmittel, beispielsweise Natriumborhydrid, zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden, bei denen R^1 $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ bedeutet,

oder

die Ester gemäß Anspruch 27 mit einem Reduktionsmittel, beispielsweise LiAlH_4 , zu den entsprechenden Alkoholen reduziert werden,

und diese Alkohole unter Zugabe einer Base, beispielsweise NaH , mit einer Verbindung der allgemeinen Formel R^8Hal , wobei Hal bevorzugt für Cl steht, zu Verbindungen umgesetzt werden, worin R^1 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^8$ bedeutet, wobei hier R^8 nicht H bedeutet.

30. Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Cyclohexylmethyl-Derivates gemäß Anspruch 1, worin R^1 $(CH_2)_nNHR^6$ bedeutet, wobei das Keton **G** bzw. die Aldehyde **H**



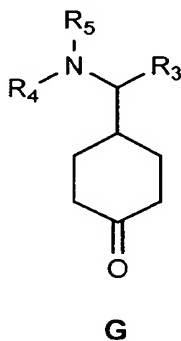
5

in polaren, aprotischen Lösungsmitteln, beispielsweise THF gelöst und mit dem entsprechenden Aminen der allgemeinen Formel NH_2R^6 unter Zugabe eines geeigneten Reduktionsmittels, beispielsweise Natriumborhydrid, umgesetzt wird.

10

31. Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Cyclohexylmethyl-Derivates gemäß Anspruch 1, worin R^2 OH und R^1 C_{1-8} -Alkyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{3-10} -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; einen über eine C_{1-4} -Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert bedeutet, wobei Ketone der allgemeinen Formel **G**

15



mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $R^{1a}MgHal$ mit $Hal = Cl$ oder Br bzw. $R^{1a}Li$ unter Kühlung auf -30 bis $+10^{\circ}C$ in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether oder THF, umgesetzt werden

5 oder

ein Aryliodid in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise THF, bei einer Temperatur zwischen $-30^{\circ}C$ und 0° mit Isopropylmagnesiumchlorid-Lsg. versetzt und nach einer Rührzeit von mindestens 10 min mit dem Keton der allgemeinen Formel **G** zu einer Verbindung der allgemeinen Formel **I**, worin $R^2 OH$ und R^1 Aryl bedeutet, umgesetzt wird.

32. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein substituiertes Cyclohexylmethyl-Derivat gemäß Anspruch 1 gegebenenfalls in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, sowie gegebenenfalls enthaltend geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe.

33. Verwendung eines substituierten Cyclohexylmethyl-Derivats gemäß Anspruch 1 gegebenenfalls in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.

34. Verwendung eines substituierten Cyclohexylmethyl-Derivats gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen,

Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus, Alkohol- und Drogenmißbrauch,
Medikamentenabhängigkeit, Antriebslosigkeit und/oder zur Anxiolyse.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/012224

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C211/26 C07C211/29 C07C211/40 C07C233/06 C07C233/13
C07C233/18 C07C233/65 C07C233/66 C07C233/73 C07C251/42
C07C251/44 C07C275/26 C07C303/38 C07C311/20 C07C335/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 043 307 A2 (GRUENENTHAL GMBH [DE]) 11 October 2000 (2000-10-11) claims 17-20,22-39; examples	1-34
A	WO 02/066432 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; SUNDERMANN BERND [DE]; BUSCHMANN HELMUT [DE]; K) 29 August 2002 (2002-08-29) claims 9,23-25; examples	1-34
A	WO 2004/043899 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; SUNDERMANN BERND [DE]; SCHICK HANS [DE]) 27 May 2004 (2004-05-27) claims 1-15	1-34

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 April 2007

Date of mailing of the international search report

02/05/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ginoux, Claude

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/012224

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/012224

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1043307	A2	11-10-2000	AT 242197 T 15-06-2003
			BR 0008682 A 26-02-2002
			CA 2304127 A1 07-10-2000
			CN 1270162 A 18-10-2000
			DE 19915601 A1 19-10-2000
			DK 1043307 T3 22-09-2003
			ES 2200740 T3 16-03-2004
			HK 1031725 A1 05-03-2004
			HU 0001396 A2 29-04-2002
			JP 2000327642 A 28-11-2000
			NO 20001781 A 09-10-2000
			NZ 503396 A 24-11-2000
			PL 339486 A1 09-10-2000
			PT 1043307 T 31-10-2003
			SK 4962000 A3 09-10-2000
			US 6410790 B1 25-06-2002
			ZA 200001746 A 06-12-2000
WO 02066432	A	29-08-2002	CA 2438704 A1 29-08-2002
			CN 1610668 A 27-04-2005
			CZ 20031968 A3 15-10-2003
			DE 10108307 A1 29-08-2002
			EP 1363885 A1 26-11-2003
			HU 0302746 A2 29-12-2003
			JP 2005503330 T 03-02-2005
			MX PA03006744 A 24-10-2003
			NO 20033697 A 17-10-2003
			SK 10302003 A3 08-01-2004
			US 2004067928 A1 08-04-2004
			ZA 200307321 A 10-01-2005
WO 2004043899	A	27-05-2004	AU 2003301968 A1 03-06-2004
			DE 10252665 A1 03-06-2004
			EP 1562891 A1 17-08-2005
			US 2005245593 A1 03-11-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/012224

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07C211/26 C07C211/29 C07C211/40 C07C233/06 C07C233/13
C07C233/18 C07C233/65 C07C233/66 C07C233/73 C07C251/42
C07C251/44 C07C275/26 C07C303/38 C07C311/20 C07C335/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07C C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 1 043 307 A2 (GRUENENTHAL GMBH [DE]) 11. Oktober 2000 (2000-10-11) Ansprüche 17-20,22-39; Beispiele	1-34
A	WO 02/066432 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; SUNDERMANN BERND [DE]; BUSCHMANN HELMUT [DE]; K) 29. August 2002 (2002-08-29) Ansprüche 9,23-25; Beispiele	1-34
A	WO 2004/043899 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; SUNDERMANN BERND [DE]; SCHICK HANS [DE]) 27. Mai 2004 (2004-05-27) Ansprüche 1-15	1-34

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. April 2007

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/05/2007

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ginoux, Claude

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/012224

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1043307	A2	11-10-2000	AT 242197 T 15-06-2003
			BR 0008682 A 26-02-2002
			CA 2304127 A1 07-10-2000
			CN 1270162 A 18-10-2000
			DE 19915601 A1 19-10-2000
			DK 1043307 T3 22-09-2003
			ES 2200740 T3 16-03-2004
			HK 1031725 A1 05-03-2004
			HU 0001396 A2 29-04-2002
			JP 2000327642 A 28-11-2000
			NO 20001781 A 09-10-2000
			NZ 503396 A 24-11-2000
			PL 339486 A1 09-10-2000
			PT 1043307 T 31-10-2003
			SK 4962000 A3 09-10-2000
			US 6410790 B1 25-06-2002
			ZA 200001746 A 06-12-2000
WO 02066432	A	29-08-2002	CA 2438704 A1 29-08-2002
			CN 1610668 A 27-04-2005
			CZ 20031968 A3 15-10-2003
			DE 10108307 A1 29-08-2002
			EP 1363885 A1 26-11-2003
			HU 0302746 A2 29-12-2003
			JP 2005503330 T 03-02-2005
			MX PA03006744 A 24-10-2003
			NO 20033697 A 17-10-2003
			SK 10302003 A3 08-01-2004
			US 2004067928 A1 08-04-2004
			ZA 200307321 A 10-01-2005
WO 2004043899	A	27-05-2004	AU 2003301968 A1 03-06-2004
			DE 10252665 A1 03-06-2004
			EP 1562891 A1 17-08-2005
			US 2005245593 A1 03-11-2005